INTRINSIC ACTIVITY

2020; VOL. 8(1)
doi: 10.25006/IA.8.1

WWW.INTRINSICACTIVITY.ORG
ISSN 2309-8503

PUBLISHED BY APHAR, THE AUSTRIAN PHARMACOLOGICAL SOCIETY

SPECIAL ISSUE:
ANALYSE DER ÖSTERREICHISCHEN ARZNEIVERORDNUNGEN 2006-2014

E-BOOK

Intrinsic Activity is an online, open-access publication medium published by the Austrian Pharmacological Society (APHAR). The Journal welcomes contributions in the fields of Pharmacology, Pharmacotherapy and other fields in biomedicine.

Contributions may be of type meeting abstracts, research articles, position papers, commentaries or similar. For submission instructions and all other information regarding publication in the journal visit: www.IntrinsicActivity.org

Correspondence

Intrinsic Activity
c/o Otto Loewi Research Centre (Chair of Pharmacology)
Medical University of Graz
Universitätsplatz 4
8010 Graz, Austria
E-mail: info@intrinsicactivity.org

Website: www.IntrinsicActivity.org
ISSN: 2309-8503

Austrian Pharmacological Society
c/o Institute of Pharmacology
Centre for Physiology and Pharmacology
Medical University of Vienna
Währinger Straße 13a
1090 Wien, Austria
E-mail: office@aphar.at

Copyright, open access and permission to use

Articles are published under a Creative Commons license (Creative Commons, attribution, non-commercial), that allows reuse subject only to the use being non-commercial and the article being fully attributed.

The Publisher and Austrian Pharmacological Society retain the license that allows publishing of the articles in *Intrinsic Activity*, any derivative product or any other *Intrinsic Activity* product (present or future) and allows sub-licensing such rights and exploit all subsidiary rights.

Authors retain the license to use their articles for their own non-commercial purposes, specifically:

- Posting a pdf of their own article on their own personal or institutional website for which no charge for access is made.
- Making a reasonable number of copies for personal or non-commercial professional use. This includes the contributors' own teaching activities.
- Republishing part or all of the article in a book or publication edited by the author (except for multiple publications in the same book or publication).
- Using individual figures or tables in other publications published by a third party. Extracts of text other than individual phrases or sentences may also be used provided that these are identified as quotations along with giving the appropriate reference to the original publication.
- Using the article in a course pack or compilation (whether paper or electronic) in the author's institution. This does not apply if a commercial charge is made for the compilation or course.

Third parties (other than the Publisher, Austrian Pharmacological Society, or authors) may download, print or store articles published in the journal for their private or professional, non-commercial use. The use of articles published in the journal, or any artwork contained therein, for educational, non-commercial purposes is granted provided that the appropriate reference to the journal and original article is given.

Any commercial use of articles published in *Intrinsic Activity* requires the permission of the Publisher.

Disclaimer

The Publisher, the Austrian Pharmacological Society and Editor(s) cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal. The views and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher, Austrian Pharmacological Society or Editor(s). Neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher, Austrian Pharmacological Society or Editor(s) of the products advertised.

Cover illustration photo credit:: G. Wietzorrek

Intrinsic Activity, 2020; **8**(1)
doi:10.25006/IA.8.1

INTRINSIC ACTIVITY

Intrinsic Activity, 2020; **8**(1)

SPECIAL ISSUE: E-BOOK

Georg Wietzorrek

Analyse der Österreichischen Arzneiverordnungen 2006–2014

published online: 14 November 2020

© 2020 Intrinsic Activity, ISSN 2309-8503; Austrian Pharmacological Society (APHAR))

© Intrinsic Activity, ISSN 2309-8503; Austrian Pharmacological Society (APHAR)

Intrinsic Activity, 2020; 8(1): k1

Georg Wietzorrek

Analyse der Österreichischen Arzneiverordnungen 2006-2014

INTRINSIC ACTIVITY

INTRINSIC ACTIVITY

E-Book

Georg Wietzorrek:
Analyse der Österreichischen Arzneiverordnungen 2006–2014.
Intrinsic Activity, 2020, 8(1):k1.
doi:10.25006/IA.8.1-k1

published online: 14 November 2020

Copyright, open access and permission to use

Articles are published in *Intrinsic Activity* under a Creative Commons license (Creative Commons, attribution, non-commercial), that allows reuse subject only to the use being non-commercial and the article being fully attributed.

The Publisher and Austrian Pharmacological Society retain the license that allows publishing of the articles in *Intrinsic Activity*, any derivative product or any other *Intrinsic Activity* product (present or future) and allows sub-licensing such rights and exploit all subsidiary rights.

Authors retain the license to use their articles for their own non-commercial purposes, specifically:

- Posting a pdf of their own article on their own personal or institutional website for which no charge for access is made.
- Making a reasonable number of copies for personal or non-commercial professional use. This includes the contributors' own teaching activities.
- Republishing part or all of the article in a book or publication edited by the author (except for multiple publications in the same book or publication).
- Using individual figures or tables in other publications published by a third party. Extracts of text other than individual phrases or sentences may also be used provided that these are identified as quotations along with giving the appropriate reference to the original publication.
- Using the article in a course pack or compilation (whether paper or electronic) in the author's institution. This does not apply if a commercial charge is made for the compilation or course.

Third parties (other than the Publisher, Austrian Pharmacological Society, or authors) may download, print or store articles published in the journal for their private or professional, non-commercial use. The use of articles published in the journal, or any artwork contained therein, for educational, non-commercial purposes is granted provided that the appropriate reference to the journal and original article is given.

Any commercial use of articles published in *Intrinsic Activity* requires the permission of the Publisher.

Disclaimer

The Publisher, the Austrian Pharmacological Society and Editor(s) cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal. The views and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher, Austrian Pharmacological Society or Editor(s). Neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher, Austrian Pharmacological Society or Editor(s) of the products advertised.

Cover illustration photo credit:: G. Wietzorrek

Analyse der Österreichischen Arzneiverordnungen 2006-2014

Dr. med. univ. Georg Wietzorrek
Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie (Klinische Pharmakologie)
European Certified Pharmacologist
Medizinische Universität Innsbruck
Institut für Molekulare Pharmakologie
Peter-Mayr-Str. 1
6020 Innsbruck
georg.wietzorrek@i-med.ac.at

Abstract

Hintergrund
Ausgaben für Arzneimittel stellen einen wesentlichen Posten der Aufwendungen öffentlicher Gesundheitsorganisationen dar. In vielen Ländern, bisher jedoch nicht in Österreich, werden diese öffentlichen Ausgaben in jährlichen Berichten auf Präparateniveau publiziert.
In Österreich erfolgt die Versorgung mit Arzneimitteln im niedergelassenen Bereich hauptsächlich durch die Leistungen im Rahmen einer Pflichtversicherung unter dem Dach des Hauptverbandes der Sozialversicherungsträger.
In diesem Werk werden die Ausgaben der staatlichen Krankenversicherung für Arzneimittel der Jahre 2006-2014 detailliert dargestellt und analysiert. Zusätzlich werden mögliche theoretische Einsparpotentiale für das Jahr 2014 retrospektiv kalkuliert.
Methoden
Von Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungen wurden Daten, die auf der Auswertung von in Apotheken eingelösten Rezepten basieren, zu Verfügung gestellt. Diese Daten enthalten u.a. die Präparatenamen, die Nettokosten, die Dosierung und die Packungsgrößen der Jahre 2006-2014. Die Daten wurden auf Substanzniveau analysiert und potenzielle theoretische Einsparpotentiale auf Wahl preisgünstiger Handelspräparate oder Wahl preisgünstiger Substanzen berechnet. Zusätzlich wurden Berechnungen und Interpretationen basierend auf medizinischen Indikationen (Herz-Kreislauf-System, Schmerz etc.) vorgenommen.
Ergebnisse
Für das Jahr 2014 wurden 2,68 Mrd. € für Arzneimittelverordnungen im niedergelassenen Bereich durch die öffentliche Hand aufgewandt. Basierend auf der Wahl preisgünstigerer Handelspräparate ergibt sich ein Einsparpotential von 287 Mio. €, basierend auf der Wahl preisgünstigerer Substanzen aus der gleichen Indikationsgruppe ergibt sich ein Einsparpotential von 570 Mio. € für das Jahr 2014. Kosten und Verordnungen werden detailliert auf Präparateniveau dargestellt, das Einsparpotential wird zumeist auf Substanzniveau dargestellt.
Diskussion
Die retrospektiven Analysen der öffentlichen Aufwendungen für Arzneimittel der Jahre 2006-2014 zeigen ein relevantes Einsparungspotential für das Jahr 2014. Die Analyse der Verordnungsdaten lässt zudem auf eine zu großzügige Verordnung von manchen Arzneimittelgruppen schließen.
Die retrospektiven Analysen erlauben aber keine direkten Schlüsse auf zukünftige Entwicklungen.

Background
Expenses for pharmaceuticals are a major item of expenditure by public health organizations. In many countries, excepting Austria up to now, these expenses are published in annual reports at product level.
In Austria, the supply of medicinal products to outpatients in the Austrian compulsory insurance system is financed through the Main Association of Social Insurance Institutions.
In this work, the expenses of the national health insurance system for pharmaceuticals are displayed and analyzed in detail for the years 2006-2014. In addition, a possible theoretical savings potential is calculated for the year 2014 retrospectively.
Methods
Data from prescriptions filled in Austrian pharmacies were provided by the Main Association of Social Insurance Institutions.
These data include the pharmaceuticals' names, the net cost, the dosage and the package size from the years 2006-2014.
Data were analyzed at substance levels and potential theoretical savings potentials were calculated based on the choice of competitive products or lower-priced adequate substances. In addition, calculations and interpretations based on medical indications (cardiovascular system, pain, etc.) were generated.
Results
In the year 2014, € 2.68bn were spent on drug prescriptions in the outpatient setting by the Austrian public health service. Based on the choice of lower-priced brands of pharmaceuticals, there is a savings potential of € 287M for 2014, based on the choice of cheaper substances from the same indication group, a savings potential of € 570M can be calculated for 2014.
Expenses and prescriptions are further presented in detail at the product level, the savings potential is calculated mainly at the substance level.
Discussion
The retrospective analyses of public expenses on pharmaceutical products to outpatients in Austria 2006-2014 show a relevant savings potential for the year 2014. Analysis of the prescription data also provides an indication of overmedication in certain indication groups.
However, the retrospective analyses do not allow direct conclusions to be drawn about future developments.

Vorwort

In der *Analyse der Österreichischen Arzneiverordnungen 2006-2014* werden die Ausgaben der Krankenversicherungsträger der sozialen Krankenversicherung für Arzneimittelverordnungen im niedergelassenen Bereich dargelegt und kommentiert, es werden Wirtschaftlichkeitsreserven und Einsparpotentiale für das Jahr 2014 retrospektiv errechnet. Zusätzlich wird die Pharmakologie ausgewählter Arzneimittel dargelegt.

In den Jahren 2008-2013 war es zu einer Konsolidierung der Arzneimittelkosten gekommen, – doch im Jahr 2014 ergab sich eine markante Kostensteigerung. Mitursächlich dafür sind neue hochpreisige Arzneimittel (z.B. neue Substanzen für die Therapie der Hepatitis C); diese stellen die mit der Heilmittelversorgung betrauten Institutionen vor neue Herausforderungen.
Wie in den vergangenen Jahren drängen zudem neue Therapieprinzipien auf den Markt. Dabei sind die neuen den bewährten therapeutischen Prinzipien aber nicht zwangsläufig überlegen, können jedoch zu einer Verteuerung der Therapie führen.
Die Kalkulation des Einsparpotentials basiert hauptsächlich auf Wahl preislich günstiger Präparate und der bevorzugten Wahl von Arzneimitteln mit guter wissenschaftlicher Datenlage – also Maßnahmen, die grundsätzlich bereits in den Richtlinien über die ökonomische Verschreibungsweise von Heilmitteln vorgesehen sind und somit im Sinne der Sozialversicherung sind. Damit ist das Einsparpotential konservativ kalkuliert, beträgt aber immer noch über 570 Mio. €.

Mein Dank gilt dem Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, der die Verordnungsdaten, die diesem Werk zugrunde liegen, zur unabhängigen wissenschaftlichen Aufarbeitung zur Verfügung gestellt hat.

Innsbruck, August 2018 – Juli 2020 Dr. Georg Wietzorrek

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde auf geschlechtsneutrale Formulierungen verzichtet. Die entsprechenden Begriffe (z.B. Arzt, Patient) gelten daher sinngemäß für beide Geschlechter.

Handelsnamen, Warenzeichen und geschützte Warennamen sind nicht besonders gekennzeichnet. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

Der Text sowie die Tabellen und Graphiken wurden mit größter Sorgfalt erstellt. Aufgrund der Komplexität des Inhaltes und der Fülle der Daten sind Unrichtigkeiten jedoch nicht auszuschließen. Alle Angaben erfolgen nach bestem Wissen, jedoch ohne Gewähr.

Das Werk basiert auf dem (medizinischen) Wissensstand von 2014 und versteht sich nicht als Therapieanleitung. Die Angaben müssen vor Anwendung am Patienten anhand der Fachliteratur und der Fachinformation der Präparate überprüft werden, der Autor kann keine Gewähr übernehmen.

Der Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger hat die Daten über Verordnungen und Kosten von Arzneispezialitäten auf Anfrage des Autors für die vorliegende Publikation zur Verfügung gestellt. Die Auswertung, Darstellung und Interpretation der Daten erfolgte ausschließlich durch den Autor.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort 3
Inhaltsverzeichnis 4
1. Methodik 5
1.1. Daten 5
1.2. Literatur 7
1.3. Das ATC/DDD-System 8
1.4. Begriffe 10
1.5. Kalkulation des Einsparpotentials 10
2. Grundlagen des Österreichischen Arzneimittelmarktes 11
2.1. Kennzahlen des österreichischen Gesundheitssystems 11
2.2. Überblick über das Österreichische Krankenversicherungssystem 12
2.3. Rezeptgebühr 14
2.4. Der Erstattungskodex 15
2.5. Packungsgrößen 19
2.6. „Liste nicht erstattungsfähiger Arzneimittelkategorien“ 20
2.7. Die Elektronische Gesundheitsakte 22
2.8. Produktion von und Handel mit Arzneimtteln in Österreich 23
3. Arzneiverordnungen im Überblick 25
3.1. Arzneiverordnungen 2006-2014 25
3.2. Generikamarkt 32
3.3. Biologicals und Biosimilars 33
4. Indikationsgruppen 35
4.1. Übersicht 35
4.2. Arzneimittel mit Wirkung auf das Nervensystem 38
4.3. Immunsystem: Immunsuppression, Immunstimulation 87
4.4. Herz-Kreislaufsystem 99
4.5. Infektion 145
4.6. Blut 160
4.7. Stoffwechsel 178
4.8. Tumortherapie 199
4.9. Respirationstrakt und Allergie 207
4.10. Gastrointestinaltrakt 221
4.11. Schmerz 235
4.12. Knochen 254
4.13. Hormone 260
4.14. Dermatika 270
4.15. Urogenitalsystem 281
4.16. Sinnesorgane 290
5. Ökonomische Betrachtungen 296
6. Index und Verzeichnisse 300
6.1. Verzeichnis der Tabellen 300
6.2. Verzeichnis der Abbildungen 302
6.3. ATC-Codes (Level 2, 2014) 304
6.4. Abkürzungsverzeichnis 305
6.5. Arzneimittelverzeichnis 307

1. Methodik

1.1. Daten

In diesem Werk werden die Ausgaben der Krankenversicherungsträger– und damit die Aufwendungen aus den Beitragsgelder der Versicherten – für Arzneimittel dargestellt und analysiert. Mögliche Einsparpotentiale werden errechnet.
Die Daten, zur Verfügung gestellt vom Hauptverband der Sozialversicherungsträger, basieren auf den in österreichischen Apotheken eingelösten von der sozialen Krankenversicherung erstatteten Kassenrezepten.
Der vom Hauptverband der Sozialversicherungsträger zur Verfügung gestellte Datensatz stammt aus der „Maschinellen Heilmittelabrechnung“ und enthielt für jedes Arzneimittel die folgenden Angaben:

- Pharmazentralnummer
- Registernummer
- Name des Arzneimittels
- Menge pro Packung, Einheit
- Kassenstatus (Box)
- Rezeptzeichen
- Kassenverkaufspreis
- Haupt-ATC
- Stärke (z.B. g, mg), Dimensionen (z.B. ml)
- Hinweise auf der Verpackung
- Hinweise zur Wirkstärke (Stärke der Einzelkomponenten bei Kombinationspräparaten)
- DDD pro Packung (teilweise; es ist die im Jahre 2014 gültige DDD angegeben)
- Kosten (Netto, Jahressummen 2006, 2007,2008,2009, 2010,2011,2012, 2013, 2014)
- Verordnungen (Packungen, Jahressummen 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014)

Der Datensatz enthält keinerlei Angaben über Patienten (Alter, Geschlecht, Erkrankungen). Es kann daher auch nicht beschrieben werden, für welche Erkrankungen ein entsprechendes Präparat tatsächlich verwendet wurde (Beispiele: Methotrexat kann in der Tumortherapie oder bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises verwendet werden; Folsäure kann zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten oder bei gewissen Anämieformen verwendet werden). Der Datensatz enthält ebenso keinerlei Angaben über die Verordner; es kann daher beispielsweise nicht dargestellt werden, welcher Anteil von Methotrexat von Onkologen oder Rheumatologen verordnet wurde.

Erläuterung zum Begriff „Verordnung“

Wenn von „Verordnungen“ die Rede ist, so handelt es sich in diesem Bericht stets um auf Kosten der Krankenversicherungsträger in Apotheken abgegebene Arzneimittel. Es ist davon auszugehen, dass die Menge der tatsächlich ärztlich verordneten Arzneimittel höher ist als sie in diesem Datensatz aufscheint; die Differenz ergibt sich nicht zuletzt durch eventuelle mangelnde Compliance (z.B. vom Arzt ausgegebene Rezepte, die in der Apotheke nicht eingelöst wurden). Der Begriff „Verordnungen“ wurde aus Gründen der sprachlichen Vereinfachung gewählt.

Im Datensatz nicht enthaltene Aufwendungen für Arzneimittel

Folgende Aufwendungen für Arzneimittel sind im Datensatz nicht enthalten:

- Arzneimittel, die aufgrund Verordnungen auf Privatrezept abgegeben wurden und rezeptfreie Präparate bei Bezahlung durch den Patienten sowie Arzneimittel, die innerhalb von Krankenanstalten ausgegeben wurden
- Ausgegebene Arzneimittel auf der Basis von Verordnungen, deren Kosten im Rahmen des Kostenersatzes den Versicherten der sozialen Krankenversicherungsträger rückerstattet wurden
- Arzneimittel, deren Apothekenverkaufspreis unter der Erstattungsgrenze liegt (Präparate, die günstiger sind als die Rezeptgebühr; zur Rezeptgebühr siehe Kapitel 3)
- Magistrale Zubereitungen

Die Daten des Jahres 2014 enthalten Arzneimittel im Wert von 2,68 Mrd. €; dies entspricht 84% der Aufwendungen der sozialen Krankenversicherung für Heilmittel (3,19 Mrd. €).

Datenverarbeitung

Die Verarbeitung der Daten, die Interpretation und die Erstellung der Texte, Graphiken und Tabellen erfolgt dabei ausschließlich durch den Autor. Das Werk entstand ausgehend von dem sprichwörtlichen „weißen Blatt Papier“. Zwar diente der deutsche Arzneiverordnungsreport, herausgegeben von U. Schwabe und D. Paffrath im Springer-Verlag, der seit 1985 jährlich neu erscheint, als Vorbild; durch das Fehlen historischer Vorbilder in Österreich, die Besonderheiten der österreichischen Sozialgesetzgebung und des österreichischen Arzneimittelmarktes ergeben sich in der Auslegung dieses Werkes jedoch grundlegende Unterschiede.
Ziel dieses Werkes ist es, das Verschreibungsverhalten in den Jahren 2006-2014 auf breiter Basis kritisch zu beleuchten, und Potential für die Verbesserung der Arzneitherapie aufzuzeigen. Ebenso sollen die Arzneimittelkosten im Jahre 2014 dargestellt und bewertet werden.

Im Kapitel „Indikationsgruppen“ wird ein Großteil der verordneten Arzneimittel nach pharmakotherapeutischen Indikationsgruppen (abweichend vom ATC-Schema) abgehandelt, aufgelistet und analysiert.
Als Tagesdosen (DDD gem. WHO-Definition) wurden die im Jahre 2014 gültigen Werte verwendet. Alle Datensätze wurden – um die Trends korrekt wiedergeben zu können – mit den aktuellen Tagesdosen vollständig neu berechnet. In Fällen, in denen keine Tagesdosen von der WHO vorgegeben sind, wurden die Tagesdosen aus den in der Fachinformation angegebenen Dosierungsempfehlungen errechnet.

Der Autor als Facharzt im Dienste (Vertragsbediensteter) eines kleinen Pharmakologischen Institutes der Medizinischen Universität Innsbruck steht in keinem Abhängigkeitsverhältnis zum Hauptverband und den von ihm vertretenen Institutionen, zur pharmazeutischen Industrie oder zu Behörden.

Erläuterung zu den Verordnungstabellen

Tabelle mit Verordnungen nach Tagesdosen (DDD)

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Isotretinoin	Ciscutan	2.050.000	-1,7	3.660.000	1,79	0,7
	Isotretinoin "Ratiopharm"	33.000	-19,8	59.000	1,78	0,4
Summe		**2.083.000**	**-2,0**	**3.718.000**	**1,79**	**0,7**

- Spalte „DDD“: Verordnung nach definierter Tagesdosis, auf Tausender gerundet, 2014; rechts daneben ist die Veränderung (Veränd.) gegenüber dem Vorjahr (2013) in %; auf eine Stelle nach dem Komma gerundet, angegeben; Abnahmen sind mit „-“ gekennzeichnet, Zunahmen (einem „+“ entsprechend) sind nicht zusätzlich gekennzeichnet.
- Spalte „Kosten“: Kassenverkaufspreis (€) exkl. Umsatzsteuer (USt), auf Tausender gerundet, 2014.
- Spalte „Kosten/DDD“: Kosten pro definierter Tagesdosis (€), auf Cent gerundet, 2014; rechts daneben ist die Veränderung (Veränd.) gegenüber dem Vorjahr (2013) in %; auf eine Stelle nach dem Komma gerundet, angegeben.
- Präparate mit gerundeten Verordnungs- und/oder Umsatzzahlen unter 1000 sind - wenn nicht anders angegeben - nicht angeführt.
- Zeile „Summe“: Summe aller DDDs (ungerundet) bzw. Umsatzzahlen (ungerundet) der jeweiligen Gruppe, gerundet auf ganze Tausender. Berücksichtigt sind auch Präparate, die in der Tabelle aufgrund zu geringen Verordnungszahlen/Umsätzen nicht in der Tabelle gelistet sind.

Zur Erläuterung des Begriffes der definierten Tagesdosis (DDD) siehe Kapitel 1.3.

Tabelle mit Verordnungen nach Packungen

Bei Substanzgruppen, für die sich mit den zur Verfügung stehenden Daten und Ressourcen keine Definierten Tagesdosen bestimmen ließen (z.B. gewisse Dermatika) sind die Verordnungen nach Packungen dargestellt:

Freiname	Handelsname	Verordnungen	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ Verordnung (€)	Veränd. zu 2013 (%)
Teer	Inotyol	63.000	123,88	282.000,00	4,47	3,83
Calcipotriol	Psorcutan	34.000	-14,41	1.227.000,00	35,84	5,57
Tacalcitol	Curatoderm	14.000	20,10	499.000,00	36,16	-0,10
Calzipotriol-Komb.	Daivobet	27.000	-	1.040.000,00	38,95	3,06
Summe		**138.000**	**7,23**	**3.049.000,00**	**22,13**	**3,53**

- Spalte „Verordnungen“: Verordnung nach Packungen, unabhängig vom Packungsinhalt auf Tausender gerundet, 2014
- Die weiteren Spalten entsprechen den Tabellen mit Verordnungen nach Tagesdosen (DDD)

1.2. Literatur

Die Literatursuche erfolgte in der Literaturdatenbank der United States National Library of Medicine (Pubmed), der Cochrane Library, in Leitlinien relevanter Fachgesellschaften, in Veröffentlichungen von Behörden (EMA, BASG), in Veröffentlichungen des Hauptverbandes (Arznei und Vernunft, Erstattungskodex), Veröffentlichungen der WHO, Eurostat und OECD, in industrieunabhängigen pharmakologischen Fachzeitschriften (Arzneitelegramm, Prescrire) und pharmakologischen Fachbüchern. Bei den Leitlinien wurde im Wesentlichen auf den für das Jahr 2014 relevanten Stand zurückgegriffen.

1.3. Das ATC/DDD-System

Das ATC/DDD-System (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem) ist eine international genormte strukturierte Klassifikation für Arzneistoffe. Es wurde im Jahre 1976 von der European Pharmaceutical Market Research Association (EPhMRA) entwickelt und wird seit 1990 vom Collaborating Centre for Drug Statistics der WHO herausgegeben[1]. Mit diesem System soll der Forschung auf dem Gebiet des Arzneimittelverbrauchs ein Werkzeug zur Verbesserung der Qualität des Arzneimittelverbrauchs zur Verfügung gestellt werden.
Die ATC-Klassifikation erfolgt anhand von 5 Ebenen. Auf der ersten Ebene gibt es 14 Hauptgruppen, die sich nach Organen oder Systemen orientieren, in denen die Substanz ihre Hauptwirkung entfaltet. Die zweite und dritte Ebene sind Therapiegruppen beziehungsweise Untergruppen; die vierte und fünfte Ebene sind nach der chemischen Struktur geordnet. Wenngleich Elemente des Klassifikationssystems überholt scheinen, so sieht die WHO die Kontinuität des Systems als essenziellen Bestandteil an, um Trends über viele Jahre verfolgen zu können. Der zweite Bestandteil des Systems ist die Aufstellung definierter Tagesdosen (DDD) zur international normierten Vergleichbarkeit des Arzneimittelverbrauchs. Eine DDD ist die angenommene mittlere Erhaltungsdosis für die Hauptindikation beim Erwachsenen. Sie ist an den ATC-Code gebunden. Damit soll eine Maßeinheit unabhängig von Wirkstoffmenge pro Einheit, Preis und Packungsgröße definiert werden, um Trends im Verbrauch und Vergleiche zwischen „Bevölkerungsgruppen“ durchführen zu können. Die DDD-Daten sind jedoch nur geeignet, grobe Verbrauchsschätzungen darzustellen.
Zur Erstellung von Kostenrechnungen sind sie laut WHO nicht vorgesehen[1]. Da die DDD stets für eine ATC-Substanz gilt, erweist sich die Berechnung der Tagesdosis mitunter als schwierig.

Berechnung der Tagesdosen bei Kombinationspräparaten

Beispielsweise wird bei der Kalkulation von Antihypertensiva, von denen die Mehrzahl als Kombinationspräparate verschrieben wird, das Dosierungsintervall zur Berechnung herangezogen – die DDD des Monopräparates unterscheidet sich dann von der DDD des Kombinationspräparates. Sollen nun Kostenkalkulationen durchgeführt werden, stößt dieses System an seine Grenzen – die DDD-Kosten bei Kombinationspräparaten werden u.U. überhöht dargestellt, DDDs u.U. zu niedrig dargestellt. Beispiel: 40mg Enalapril (80 Cent) entsprechen 4 DDDs, 40mg Enalapril + 25mg Hydrochlorothiazid, 1x täglich verordnet (1 €) entsprechen einer DDD. Hinsichtlich der Kosten würde dies bedeuten, dass eine DDD der Reinsubstanz 20 Cent kostet, die DDD des Kombinationspräparates aber 1 €. Um eine Kostenschätzung auf DDD-Basis durchführen zu können, wurde zur Kalkulation die DDD der Komponente oder der Komponenten herangezogen, von der die Hauptwirkung ausgeht. Dieser Wert wird in diesem Werk als äDDD (äquivalent-DDD) bezeichnet.
Bei Substanzen, für die die WHO keine DDDs angibt, werden die empfohlenen Tagesdosen laut Fachinformation zur Berechnung der DDD herangezogen.

Berechnung von Tagesdosen bei Präparaten ohne ATC-Eintrag bzw. ohne DDD

In Österreich sind viele Präparate zugelassen, die international nicht als Arzneimittel gelten und für die daher auch kein ATC Code auf Level 5 vergeben ist und daher auch keine DDD. Ebenso umfasst die WHO-ATC-Liste bei weitem nicht alle nach ATC Level 5 gelisteten Präparate. Dabei handelt es sich um Kombinationspräparate, Präparate zur lokalen (topischen) Anwendung, Dermatika und viele weitere mehr. Für diese Präparate wurde die Tagesdosis gemäß den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation erstellt. Die entspricht dem Vorgehen bei der Erstellung des GEK-Arzneimittelreports[3] oder auch des deutschen Arzneiverordnungsreports[2].

Referenzen

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health, abgerufen von www.whocc.no
2. Arzneiverordnungsreport 2012, Herausgegeben von Schwabe U. und Paffrath D.,Springer Verlag ISBN 978-3-642-29241-5
3. Glaeske G, Schicktanz C, Jahnsen K: GEK Arzneimittelreport 2009, GEK Edition Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse Band 68, 2009

1.4. Begriffe

Der Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger ist gem. §6 Abs.1 Z 7 Umsatzsteuergesetz (UStG) unecht umsatzsteuerbefreit; dies bedeutet, dass der Hauptverband keine Umsatzsteuer einheben kann, aber für Ausgaben die Umsatzsteuer abführen muss (z.B. für Arzneimittel, als „Pharmavergütungen“ bezeichnet) aber die Umsatzsteuer abführen muss. Diese Mehrbelastung in der Form des Umsatzsteuersatzes von 10% (seit 2009; davor 20%) wird in Form einer Beihilfe nach dem Gesundheits- und Sozialbereich-Beihilfengesetz (GSBG), BGBl Nr. 746/1996 ausgeglichen (im Wortlaut: „*Das GSBG gewährt eine Beihilfe in Höhe der nicht abziehbaren Vorsteuern*“) der Hauptverband erhält die Umsatzsteuer-Ausgaben also aus staatlichen Mitteln refundiert[24,25].

Erläuterung zum Begriff „Kosten“

Bei den im Datensatz des Hauptverbandes angegebenen Kosten handelt es sich um die Netto-Kosten auf Basis des Kassenverkaufspreises, also inklusive Großhandels- und Apothekenspannen.

Erläuterung zum Begriff „Arzneimittel“

Mit „Arzneimittel“ sind in diesem Bericht zugelassene Arzneispezialitäten gemeint.

1.5. Kalkulation des Einsparpotentials

Zur Berechnung des Einsparpotentials wurden die Tagesdosen einer Substanz mit den Kosten pro Tagesdosis (Kosten pro DDD) des preisgünstigsten Präparates mit relevanten Verordnungszahlen multipliziert. Durch diese „Über-Alles-Rechnung“ wurde ein durchschnittlicher Wert errechnet, der sowohl die unterschiedlichen Packungsgrößen als auch die Preisänderungen während des Jahres berücksichtigt; Unschärfen ergeben sich bei Präparaten, wo Generika während des Jahres 2014 verfügbar wurden.
Der errechnete Kosten/DDD-Wert wurde mit den tatsächlichen Kosten in Relation gesetzt (Absolut/Relativ). Durch Berücksichtigung der Verordnungszahlen (nach DDD) sollte die Wahl eines nur eingeschränkt lieferbaren Präparates vermieden werden: als preisgünstigstes Präparat wurden – wenn möglich – Präparate mit relevanten Verordnungszahlen herangezogen; Unschärfen in den Berechnungen können sich ergeben, wenn Generika erst während des Jahres 2014 verfügbar wurden.
Zusätzlich wurden in Modellrechnungen hochpreisige Substanzen durch preisgünstigere mit nach Stand des Wissens von 2014 gleichwertigem therapeutischen Effekt ersetzt. Die Wahl der Substanzen basiert auf der Fachliteratur (bevorzugt auf Metaanalysen z.B. der Cochrane Collaboration), auf Leitlinien, auf der Einschätzung von Experten, auf Entscheidungen relevanter Institutionen (z.B. NICE, IQWIG) und der deutschen Leitsubstanzenverordnung und decken sich nicht zwangsläufig mit Empfehlungen z.B. der Heilmittelevaluierungskommission. Die Grundlagen der Entscheidungen sind jeweils erläutert.
Da der Datensatz keine Angabe zu Verordnern und Indikationen enthält, können diese Berechnungen basierend auf Ersetzungen für Substanzen, die zur Therapie verschiedener Erkrankungen verwendet werden können, nicht durchgeführt werden.
Wo Modellrechnungen basierend auf Ersetzungen durchgeführt wurden, wurden zusätzlich alternative Berechnungen auf der Basis der ausschließlichen Wahl preisgünstiger Präparate erstellt. Daraus ergeben sich zwei unterschiedliche Kalkulationen, die in den einzelnen Kapiteln und zusammengefasst im Kapitel 5 „ökonomische Betrachtungen“ dargestellt sind.
Aus den errechneten Einsparungsdaten des Jahres 2014 lassen sich Empfehlungen für folgende Jahre nur eingeschränkt ableiten. Durch den Ablauf von Patenten und der damit verbundenen Zulassung von Generika ergibt sich ein geändertes Preisgefüge, durch veränderte Datenlage ergeben sich andere Ersatz-Szenarien.

2. Grundlagen des Österreichischen Arzneimittelmarktes

2.1. Kennzahlen des österreichischen Gesundheitssystems

Die Gesundheitsausgaben betragen in Österreich im Jahre 2014 34,9 Mrd. € (10,8% des BIP). Davon entfallen 26,2 Mrd. € auf öffentliche Gesundheitsausgaben (8,1% des BIP; hierin enthalten sind auch öffentliche Investitionen wie z.B. Baumaßnahmen), 3,19 Mrd. € (entsprechend 12,6% der öffentlichen Gesundheitsausgaben) werden für pharmazeutische Erzeugnisse sowie medizinische Ge- und Verbrauchsgüter (zusammenfassend als „Heilmittel“ bezeichnet) aufgewendet. Die öffentlichen Gesundheitsausgaben liegen 2014 über dem OECD-Schnitt (Österreich: 10,1%, OECD: 8,9%). Im Vergleich zu anderen Ländern sticht insbesondere die hohe Anzahl der Krankenhausbetten in Österreich hervor: sie liegt deutlich über den Durchschnitt der Eurozone und beträgt das 1,6-fache der Schweiz und etwa das 2-fache von Norwegen[1,2,14,15].
Die Entwicklung der Gesundheitskosten und Heilmittelkosten seit 1990 wird in Abb. 2.1.2 dargestellt.

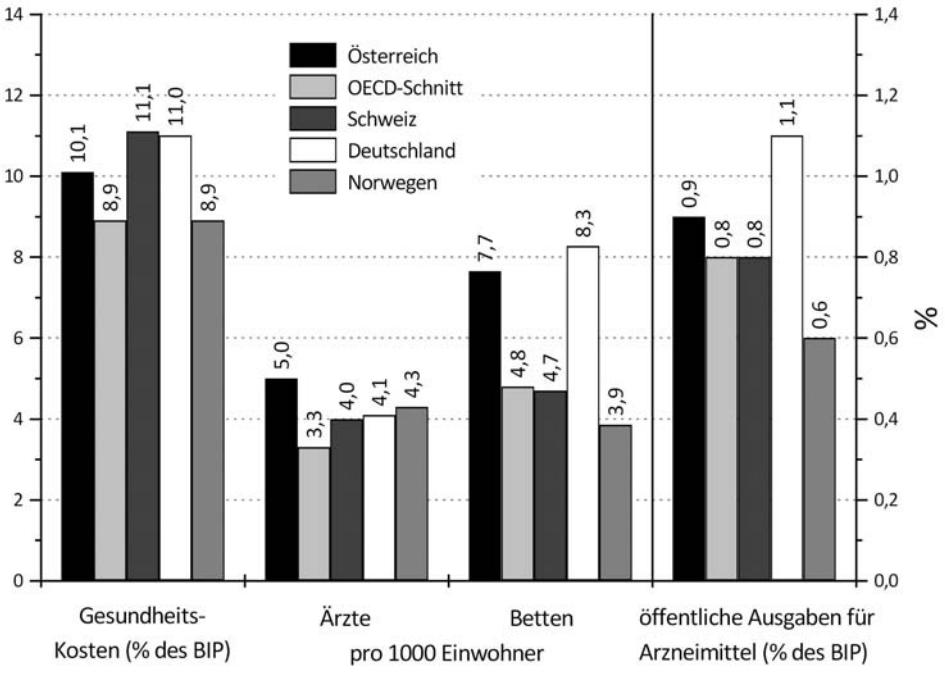

Abb. 2.1.1: Kennzahlen von Gesundheitssystemen verschiedener Länder sowie der Eurozone im Vergleich, 2014.; zusammengestellt aus Daten von Eurostat und OECD.

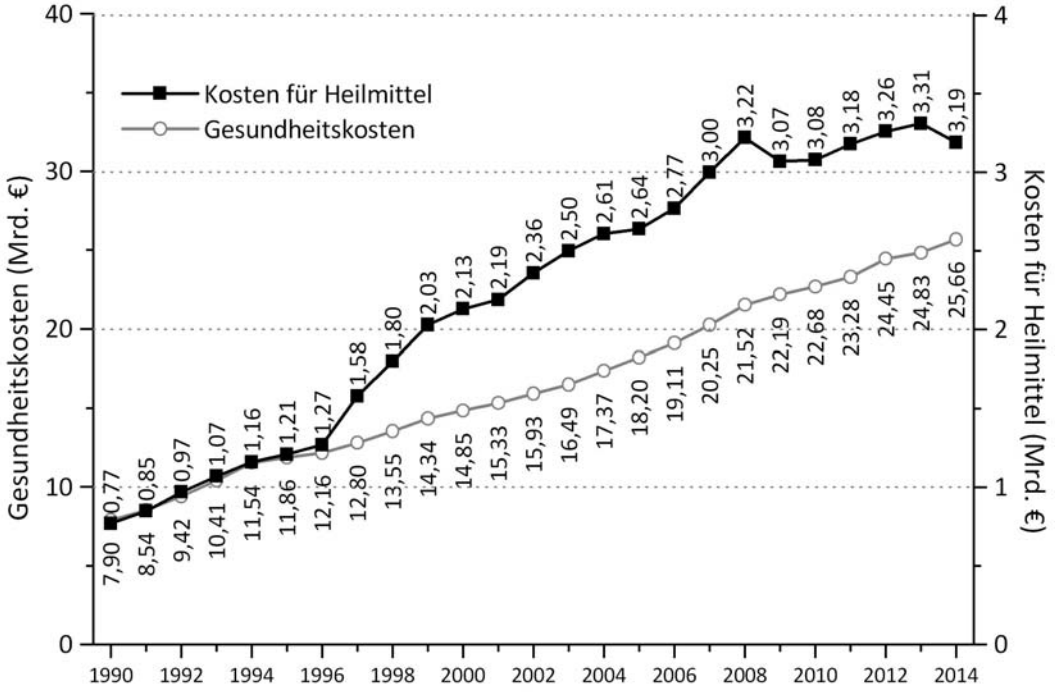

Abb. 2.1.2: Entwicklung von Gesundheitskosten und Kosten für Heilmittel (Arzneimittel und Heilbehelfe), Daten und Definitionen aus den statistischen Jahrbüchern der Statistik Austria[9,10].

2.2. Überblick über das Österreichische Krankenversicherungssystem 2014

Die gesetzliche Grundlage des öffentlichen österreichischen Krankenversicherungssystems ist im Allgemeinen Sozialversicherungsgesetz (ASVG) dargelegt. Da sich auch die gesetzlichen Grundlagen im Laufe der Zeit ändern, wird der gegenständliche Überblick auf Grundlage der im Jahr 2014 geltenden gesetzlichen Bestimmungen dargestellt, sofern nicht ausdrücklich auf andere Zeiträume hingewiesen wird. In Österreich liegt ein Pflichtversicherungssystem vor: Ab einem Bruttomonatseinkommen von 395,31€ (2014), der so genannten „Geringfügigkeitsgrenze“, ist jeder Beschäftige krankenversichert (darunter besteht die Möglichkeit einer freiwilligen Versicherung). Analoge Regelungen gelten für die Sozialversicherung der Bauern, für Selbstständige und Pensionisten. Arbeitslose sind krankenversichert. Der Versicherte wird einer Krankenkasse zugeordnet; Minderjährige sind bei ihren Eltern, nicht-berufstätige Angehörige (z.B. Hausfrauen) bei Ehepartnern/eingetragenen Partnern (unter gewissen Umständen beitragsfrei) mitversichert.
Die Zuordnung des Versicherten zu einem Krankenversicherungsträger erfolgt durch die Art und den Ort seiner Tätigkeit (Dienstnehmer, öffentlich Bediensteter, Pensionist, Selbstständiger, etc.). Im Jahre 2014 betrug der Beitragssatz für Unselbstständige 6,95% und wird zwischen Arbeitgebern und Arbeitnehmern geteilt (unterschiedliche Quoten bei unterschiedlichen Dienstnehmern*). Für öffentliche Bedienstete, Selbstständige, Landwirte und Pensionisten gelten andere Sätze. Die Grundlage zur Berechnung der Sätze sind gedeckelt, die sog. Höchstbeitragsgrundlage betrug 4.530 € (für den Bereich des Allgemeinen Sozialversicherungsgesetzes, ohne Sonderzahlungen)[5,6,7].

* Arbeiter, Landarbeiter, Bergarbeiter, Angestellte, Angestellte im Bergbau, freie Dienstnehmer

Der Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger ist der Dachverband der öffentlichen Krankenversicherungsträger (19 Träger), der staatlichen Pensionsversicherung (5 Träger), sowie der allgemeinen staatlichen Unfallversicherung (4 Träger); die Träger der Krankenversicherung sind die zuständigen Krankenkassen und Sonderversicherungsträger:

- Gebietskrankenkassen (je eine pro Bundesland): Sie führen die Krankenversicherung für alle Personen durch, für die kein anderer Krankenversicherungsträger zuständig ist (Generalkompetenz).
- BVA (Versicherungsanstalt öffentlich Bediensteter): Politiker, Personen im öffentlich-rechtlichen Dienstverhältnis oder Vertragsbedienstete des Bundes, der Länder und Gemeinden; Personen im Dienste einer Universität sowie Pensionisten nach einem der angeführten Dienstverhältnisse.
- Sozialversicherungsanstalt der gewerblichen Wirtschaft: Selbstständige und Freiberufler oder Pensionsbezieher nach derartiger Tätigkeit.
- Sozialversicherungsanstalt der Bauern: Selbstständig in Land- und Forstwirtschaft tätige sowie deren hauptberuflich mittätige Angehörigen
- Sozialversicherungsanstalt für Eisenbahn und Bergbau: Beschäftigte bei den Eisenbahnen, die dem öffentlichen Verkehr dienen und Personen oder Sachgüter befördern (z.B. ÖBB, Privatbahnen, Seilbahnen) und knappschaftliche Betriebe.
- Betriebskrankenkassen: 6 Betriebskrankenkassen führen die Krankenversicherung sowohl für Beschäftigte und deren anspruchsberechtigten Angehörigen in den jeweiligen Betrieben, als auch für die Pensionsbezieher aus diesen Unternehmen durch. In vielen Fällen handelt es sich bei diesen Unternehmen um ehemals verstaatlichte Betriebe.

Die Leistungen der Krankenkassen sind in etwa vergleichbar; die Unterschiede liegen in Selbstbehalten und Zusatzleistungen.
Zusätzlich können freiwillig private Krankenversicherungen (Zusatzversicherungen) bei Versicherungsunternehmen abgeschlossen werden. Die Kosten können teilweise steuerlich geltend gemacht werden.

2.2.1. Apothekenpflicht

Außerhalb von Krankenanstalten dürfen Arzneimittel in Österreich nur in Apotheken (öffentliche Apotheken, Hausapotheken der niedergelassenen Ärzte) abgegeben werden. Ausgenommen sind gewisse rezeptfreie Produkte, die auch in Drogerien abgegeben werden können, jedoch nicht auf Kosten der sozialen Krankenversicherungsträger. Ein Betreiber einer öffentlichen Apotheke darf dabei weder im Inland noch im Ausland (EWR und Schweiz) eine weitere Apotheke betreiben (Kumulierungsverbot; unter gewissen Umständen und nach Bedarfsprüfung darf ein Inhaber einer öffentlichen Apotheke eine Filiale in max. 4km Entfernung zum Stammsitz betreiben).
Die öffentlichen Apotheken genießen Gebietsschutz (nach § 10 Abs. 4ff Apothekengesetz 4 Kilometer Abstand der Standorte – größere Dichte in Ballungsräumen, eine Apotheke pro 5.500 Einwohner, entsprechende Bedarfsprüfungen). Hausapotheken niedergelassener Ärzte finden sich demnach hauptsächlich in Gemeinden ohne Bedarf (nach §10 Abs. 2f Apothekengesetz) für eine öffentliche Apotheke (z.B. unter 5.500 Einwohnern)[13,17]. Die Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln außerhalb von Krankenanstalten erfolgte im Jahre 2014 über 1.328 öffentliche Apotheken, 28 Filialapotheken und 885 Hausapotheken niedergelassener Ärzte.
Die Standesvertretung der Apotheken wird durch die Apothekerkammer wahrgenommen.

2.3. Rezeptgebühr

Bei Verordnung auf Kosten der Krankenversicherungsträger hat der Patient einen Selbstbehalt zu leisten. Dieser wird gesetzlich seit 1983 jedes Jahr erhöht („angepasst“) und beträgt im Jahr 2014 5,40 € pro Packung. Die Rezeptgebühr wird durch die Apotheke eingehoben und an den jeweiligen Krankenversicherungsträger abgeführt. Die Einnahmen betragen dabei 381 Mio. € im Jahr 2014. Seit 2008 wird die Rezeptgebühr erstattet, sobald ein Betrag von 2% des Jahresnettoeinkommens (ohne Sonderzahlungen) für die Rezeptgebühr aufgewandt wurde. Von der Rezeptgebühr befreit sind Patienten mit bestimmten anzeigepflichtigen Erkrankungen sowie z.B. Bezieher kleiner Pensionen und Geringverdiener aufgrund sozialer Schutzbedürftigkeit (tlw. auf Antrag). Präparate, deren Privatverkaufspreis unter der Rezeptgebühr liegt, werden von der Apotheke zum Kassenverkaufspreis an den Patienten abgegeben und es wird keine Rezeptgebühr abgeführt[5,8].
Die Deckelung der Rezeptgebühr kann dazu führen, dass Präparate, deren Preis über der Rezeptgebühr liegt, kostenfrei abgegeben werden, während Präparate, deren Preis unter der Rezeptgebühr liegt, von den Patienten weiterhin privat bezahlt werden müssen. Dadurch kann sich insbesondere bei chronischen Krankheiten, die mit preislich günstigen Präparaten behandelt werden können (z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen) ein Lenkungseffekt zugunsten der Verschreibung höherpreisiger Präparate ergeben. Aus der Anzahl der auf Kosten der Sozialversicherung verordneten Packungen errechnen sich 625 Mio. € an abzuführender Rezeptgebühr. Es ist ein Trend erkennbar, dass weitere Erhöhungen der Gebühr nicht zu weiteren Einnahmen, sondern vielmehr zu vermehrter Erstattung bzw. Deckelung führen.

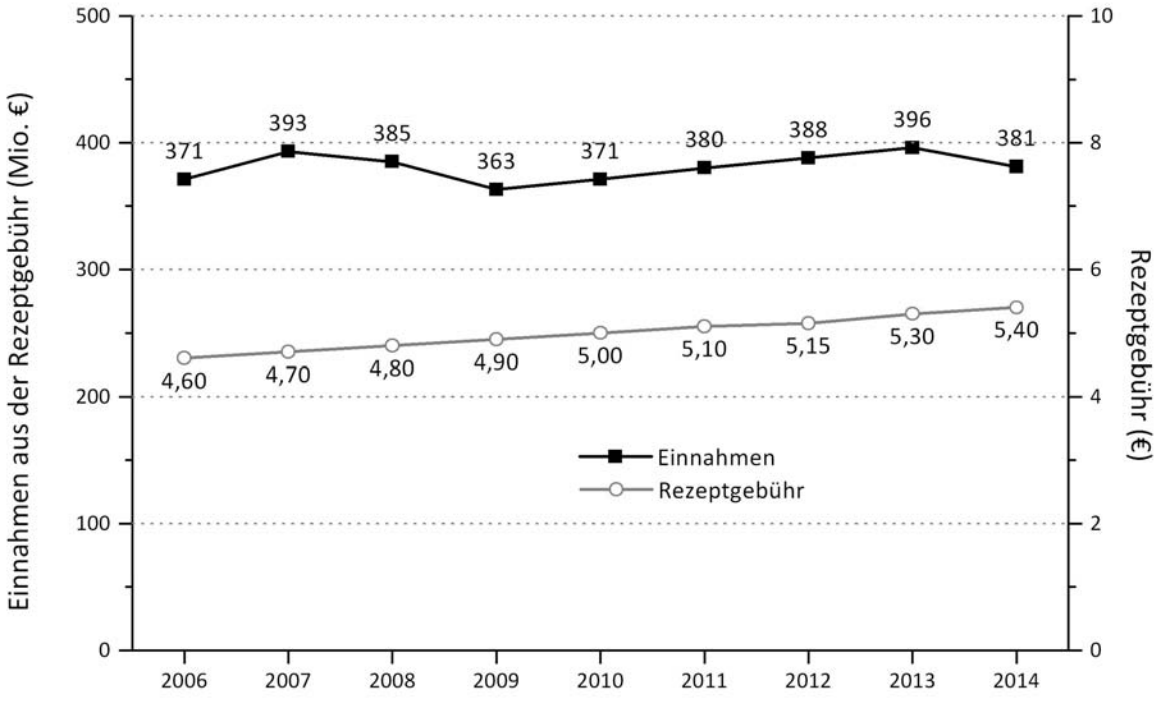

Abb. 2.3.1: Entwicklung der Rezeptgebühr und der Einnahmen aus der Rezeptgebühr.

2.4. Der Erstattungskodex

Der Erstattungskodex (EKO) entspricht einer Positivliste. Der EKO wird vom Hauptverband seit 2005 herausgegeben und enthält jene für Österreich zugelassenen, erstattungsfähigen und gesichert lieferbaren Arzneispezialitäten, die nach den Erfahrungen im In- und Ausland und nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft eine therapeutische Wirkung und einen Nutzen für Patienten im Sinne der Krankenbehandlung (§ 133 Abs. 2 ASVG) annehmen lassen. Zum 1.11.2014 sind im EKO 6.955 Arzneispezialitäten gelistet.
Der EKO ist monatsaktuell online abrufbar. Der Hauptverband stellt weitere Softwaretools zur Verfügung, die ökonomische Verschreibungen erleichtern sollen und in Ordinationssoftware integrierbar sind. In gedruckter Form erscheint der EKO zweimal jährlich (davon 1x als Ergänzungsband). Die einzelnen Arzneispezialitäten sind im EKO nach dem ATC-System aufgelistet, wobei das jeweils günstigste Präparat jeder Gruppe hervorgehoben ist.

Dem Ampelsystem folgend gliedert sich der EKO in folgende Bereiche:

- Der Grüne Bereich - „green box“ - beinhaltet jene Arzneispezialitäten, welche entweder allgemein oder unter bestimmten Voraussetzungen (z.B. indikationsbezogen) in der als frei verschreibbar angegebenen Menge auf Kosten der sozialen Krankenversicherung abgegeben werden dürfen.
- Der Gelbe Bereich - „yellow box“ - beinhaltet jene Arzneispezialitäten, die einen wesentlichen zusätzlichen therapeutischen Nutzen für Patienten und Patientinnen aufweisen und die aus medizinischen und/oder gesundheitsökonomischen Gründen nicht in den Grünen Bereich des Erstattungskodex aufgenommen wurden. Die Kosten werden von den Krankenversicherungsträgern nur bei Vorliegen einer ärztlichen Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes übernommen (RE1), für einzelne Arzneispezialitäten ist bei Vorliegen der gelisteten Indikation keine Bewilligung, jedoch eine nachfolgende Kontrolle der Einhaltung der bestimmten Verwendung vorgesehen (sog. „Hellgelber Bereich“, RE2).
- Der Rote Bereich - „red box“ - beinhaltet zeitlich befristet jene Arzneispezialitäten, die erstmalig am österreichischen Markt lieferbar sind und für deren Aufnahme in den Erstattungskodex ein Antrag gestellt wurde. Manchmal erfolgt der EKO-Antrag lieferbarer Arzneimittel erst Jahr nach Markteintritt. Die Kosten werden von den Krankenversicherungsträgern nur bei Vorliegen der ärztlichen Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes übernommen. Dieser Bereich wird auf Grund der häufigen Änderungen vom Hauptverband nur im Internet veröffentlicht.

Im Erstattungskodex nicht gelistete Präparate können auf Kosten der Krankenkassen nur bei Vorliegen der ärztlichen Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes abgegeben werden. Dies wird in besonders begründeten Einzelfällen erteilt, wenn die Behandlung aus zwingenden therapeutischen Gründen notwendig ist und nicht mit den im Erstattungskodex angeführten Arzneispezialitäten durchgeführt werden kann. Die oberösterreichische Gebietskrankenkasse hat diese Vorabbewilligung durch eine nachfolgende Kontrolle ersetzt[11,18].

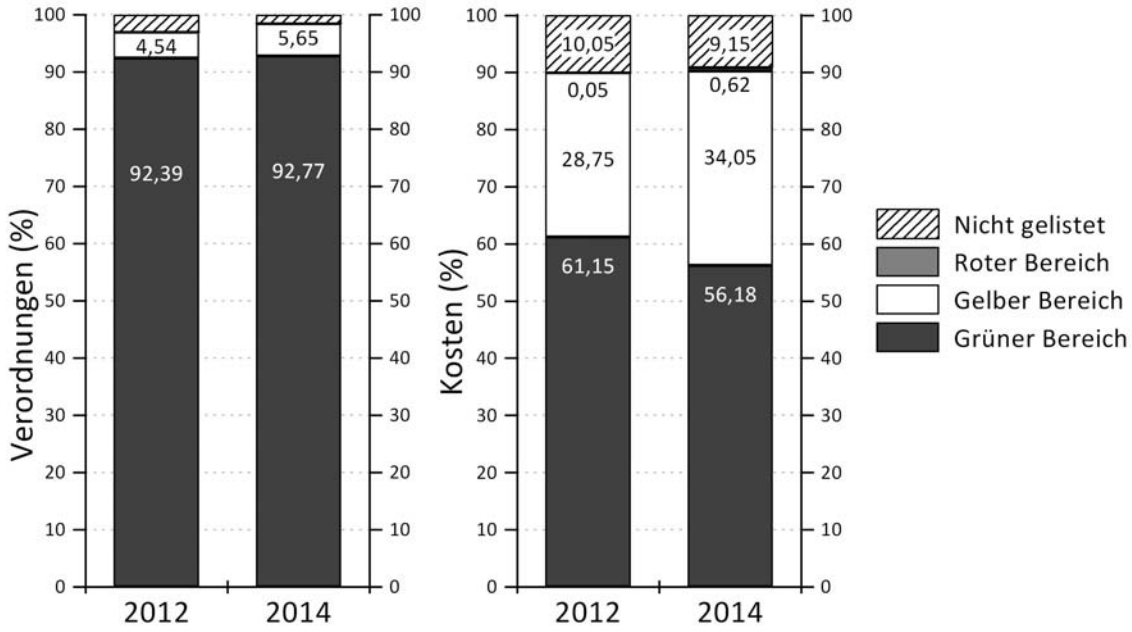

Abb. 2.4.1: Anteile der Verordnungen (nach Packungen) und Kosten der Box-Kategorien des Erstattungskodex

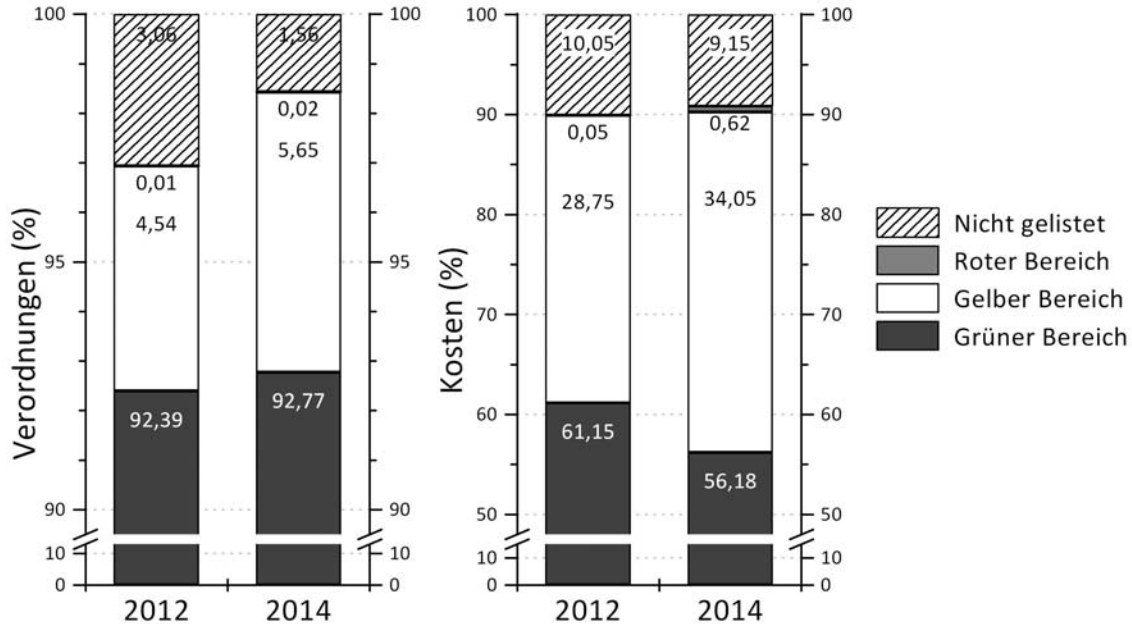

Abb. 2.4.2: Vergrößertes Detail aus Abb. 2.4.1.

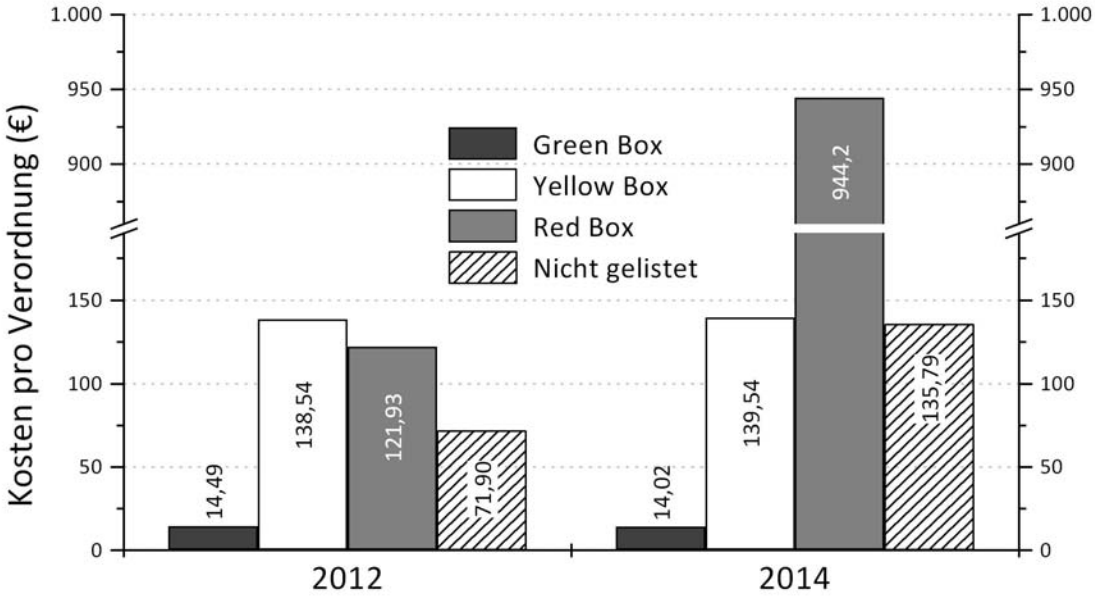

Abb. 2.4.3: Kosten pro Verordnung (€) der Box-Kategorien des Erstattungskodex.

	2012			2014		
	Kosten (Mio. €)	**Verordnungen (Mio.)**	**Kosten/ Verordnung (€)**	**Kosten (Mio. €)**	**Verordnungen (Mio.)**	**Kosten/ Verordnung (€)**
Green Box	1.536,37	106,02	14,49	1.505,57	107,36	14,02
Yellow Box	722,36	5,21	138,54	912,49	6,54	139,54
Red Box	1,29	0,01	121,93	16,63	0,02	944,20
Nicht gelistet	252,52	3,51	71,90	245,34	1,81	135,79
Summe	**2512,54**	**114,76**	**21,89**	**2680,03**	**115,72**	**23,16**

Tab. 2.4.1: Übersicht über Kosten, Verordnungen und Kosten pro Verordnung der Box-Bereiche

Jedes vertriebsberechtigte pharmazeutische Unternehmen kann für eine in Österreich zugelassene und gesichert lieferbare Arzneispezialität einen Antrag auf Aufnahme in den Erstattungskodex stellen. Der Hauptverband wäre aber auch berechtigt, von sich aus ein Verfahren zur Aufnahme einer Arzneispezialität in den Erstattungskodex zu starten. Die Arzneispezialitäten werden hinsichtlich ihrer Erstattungsfähigkeit geprüft und einer pharmakologischen, medizinisch-therapeutischen und gesundheitsökonomischen Evaluation unterzogen. Dabei wird der Hauptverband von einem unabhängigen und weisungsfreien Beratungsgremium – der Heilmittel-Evaluierungs-Kommission (HEK) unterstützt. Änderungen der Verwendung, Änderungen der Packungsgrößen und Streichungen aus dem Erstattungskodex sind sowohl auf Antrag des vertriebsberechtigten Unternehmens, als auch auf Betreiben des Hauptverbandes möglich. Auch in diesen Fällen trifft der Hauptverband seine Entscheidungen auf Basis von Empfehlungen der HEK.

2.4.1. Heilmittel-Evaluierungs-Kommission

Die Beurteilung und Aufnahme bzw. Einstufung von Arzneimitteln erfolgt durch die Heilmittel-Evaluierungs-Kommission. Dabei handelt es sich um ein unabhängiges Beratungsgremium des Hauptverbandes, das sich aus Vertretern der Österreichischen Ärztekammer, Vertretern der Wirtschaftskammer Österreichs (und damit Vertreter der Hersteller), Vertretern der Bundesarbeiterkammer, einer Vertreterin/einem Vertreter der Österreichischen Apothekerkammer, einer Vertreterin/einem Vertreter der Bundesländer und Vertretern der Sozialversicherung zusammensetzt, sowie aus Vertretern der Wissenschaft, die auf Vorschlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften ernannt werden; letztere führen den Vorsitz in der HEK. Die Mitglieder der HEK handeln in ihrer Funktion unabhängig und weisungsfrei.
Die Empfehlung der HEK richtet sich nach fachlich-medizinischen und wirtschaftlichen Kriterien. Im Jahre 2011 wurden dieser Kommission 548 Anträge vorgelegt. Auf Grundlage der Empfehlungen der HEK wurden 275 Arzneispezialitäten wurden, 220 gestrichen.
Für 973 Arzneispezialitäten konnten Preisreduktionen verhandelt werden, wodurch sich eine Einsparung von 56,7 Mio. € ergab. Preiserhöhungen seitens der Hersteller sind nur auf Antrag möglich – 60 derartige Anträge wurden 2011 eingebracht[8].

2.4.2. Preisgestaltung

Die Preisbildung von Arzneimitteln ist in Österreich teilweise gesetzlich geregelt. Zunächst kann der Hersteller den Preis frei bestimmen; wird eine Aufnahme einer Arzneispezialität in den EKO angestrebt, kommen die Vorgaben des ASVG, der Verfahrensordnung zur Herausgabe des Erstattungskodex und die ökonomischen Beurteilungskriterien der HEK zur Anwendung; Für die Aufnahme in den EKO und die dadurch vorgesehene Erstattung durch österreichische Sozialversicherungsträger gibt es somit gewisse Preisvorgaben im Gesetz und in der Verfahrensordnung zur Herausgabe des EKO. Die gesetzlich vorgegebene Obergrenze bestimmt der EU-Durchschnittspreis. Da dieselbe Arzneispezialität in den Ländern der EU unter unterschiedlichen Namen vertrieben werden kann, werden zur Definition des Durchschnittspreises von der Preiskommission die Arzneimittel mit demselben Wirkstoff/Wirkstoffstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen.
Soll ein Generikum (erstes Nachfolgepräparat) in den grünen Bereich aufgenommen werden, so muss der Preis 48% unter dem Preis des im Grünen Bereich angeführten Referenzarzneimittels liegen. Ein zweites Generikum muss mindestens 15% unter dem Preis des im Grünen Bereich angeführten ersten Generikums liegen, ein Drittes mindestens 10% unter dem Preis des Zweiten.
Der Preis des Referenzpräparates muss spätestens drei Monate nach der Aufnahme des ersten wirkstoffgleichen Nachfolgeproduktes um mindestens 30% gesenkt werden. Spätestens drei Monate nach Aufnahme des dritten wirkstoffgleichen Nachfolgeproduktes ist der Preis des im Grünen Bereich angeführten Originalproduktes, des im Grünen Bereich angeführten ersten Nachfolgeproduktes und des im Grünen Bereich angeführten zweiten Nachfolgeproduktes mindestens auf den Preis des dritten im Grünen Bereich angeführten Nachfolgeprodukt zu senken, damit die Wirtschaftlichkeit gegeben ist. Es steht den Herstellern frei, die Preise ihrer Produkte jederzeit zu senken. Dies kann in Einzelfällen dazu führen, dass der Preis eines Referenzpräparates unter dem des günstigsten Generikums liegt.
Ist im gelben Bereich des Erstattungskodex keine vergleichbare Arzneispezialität angeführt, ist für die Aufnahme in den gelben Bereich des Erstattungskodex von der Wirtschaftlichkeit auszugehen, wenn das zu erwartende Kosten/Nutzenverhältnis für eine definierte Patientengruppe gesundheitsökonomisch nachvollziehbar und vertretbar ist; dies muss

anhand einer gesundheitsökonomischen Studie nachgewiesen werden. Sind im Gelben Bereich des Erstattungskodex eine oder mehrere vergleichbare Arzneispezialitäten angeführt, so ist der Preis in Relation zu diesem, beruhend auf dem Zusatznutzen für Patienten, festzulegen. In beiden Fällen darf für die Aufnahme in den Gelben Bereich höchstens der EU-Durchschnittspreis verlangt werden.

Der Endpreis eines Arzneimittels setzt sich wie folgt zusammen:

- Bei Erstattung: Kassenverkaufspreis (KVP) = Krankenkassenpreis (Fabrikabgabepreis + Großhandelsaufschlag + Apothekenaufschlag); seit 2009 sind die Krankenkassen von der Umsatzsteuer „unecht“ befreit, zum Kassenpreis kommen 10% Umsatzsteuer hinzu. Großhandelsaufschläge und Apothekenzuschläge sind durch gestaffelte Höchstaufschläge geregelt. Der Großhandelsaufschlag beträgt zwischen 7% und 15,5% für erstattungsfähige beziehungsweise 9% und 17,5% für nicht-erstattungsfähige Medikamente.
- Bei Privatverkauf (Apothekenverkaufspreis, AVP) kommen zum Kassenpreis: Fabrikabgabepreis + Großhandelsaufschlag + Apothekenaufschlag) noch 15% Privatverkaufszuschlag und 10% Umsatzsteuer hinzu. Der Umsatzsteuersatz wurde 2009 von 20% auf das durchschnittliche Niveau innerhalb der EU von 10% gesenkt.

Der Aufschlag zugunsten der Apotheke beträgt abhängig vom Apothekeneinstandspreis (AEP) nach dem Grundsatz „je niedriger der AEP, desto höher der prozentuale Zuschlag“: Je nach Preisstufe zwischen 3,9% und 37% für erstattungsfähige bzw. 12,5% und 55% für nicht erstattungsfähige Medikamente (z.B. rezeptfreie *over-the-counter*-Präparate). Diese Höchstaufschläge sind durch eine ministerielle Verordnung geregelt (Arzneitaxe: „Verordnung des Bundesministeriums für soziale Verwaltung vom 10. April 1962 womit eine Österreichische Arzneitaxe herausgegeben wird“).

2.5. Packungsgrößen

Laut §351c Abs. 4 ASVG ist für Arzneispezialitäten, die der Behandlung von Akutkrankheiten dienen, jene Packungsgröße aufzunehmen, deren Inhalt für die Behandlung des Regelfalls ausreicht; bei jenen, die der Behandlung von chronischen Erkrankungen dienen, ist eine Packungsgröße zur Anbehandlung oder Erprobung (Kleinpackung) und eine zweite Packungsgröße für die medikamentöse Versorgung für die Dauer eines Monats aufzunehmen; unter gewissen Voraussetzungen kann auf die Aufnahme einer Anbehandlungspackung in den Erstattungskodex verzichtet werden.
Normierte Größen im Sinne des deutschen N-Systems (N1, N2, N3) existieren nicht, ebenso keine Großpackungen. Dies führt zu einer großen Vielfalt an Packungsgrößen – Monatspackungen aus derselben ATC5-Gruppe enthalten je nach Hersteller 28 oder 30 Stück oder auch das Vielfache davon (bei erforderlicher mehrmals täglicher Einnahme).

2.6. „Liste nicht erstattungsfähiger Arzneimittelkategorien“

Gewisse Substanzen bzw. Substanzgruppen sind durch das Allgemeine Sozialversicherungsgesetz (ASVG) explizit von der Erstattung ausgeschlossen. In anderen Ländern wie z.B. Deutschland ist die Definition einer „Negativliste“ gebräuchlich (In Österreich geht das Leistungsrecht vor, weshalb es nach geltender Judikatur keine explizite "Negativlisten" geben kann). Diese Arzneimittel sind auf den folgenden Seiten aufgeführt. Bei den „Arzneimitteln zur Behandlung in Krankenanstalten“ ergeben sich große Spielräume, da zunehmend auch aufwendige Therapien (z.B. in der Onkologie) im niedergelassenen Bereich verabreicht werden können[8].

- Arzneimittel zur Behandlung in Krankenanstalten
    - Arzneimittel, die im Allgemeinen aufgrund des Anwendungsgebietes, der Behandlungsqualität, der notwendigen Überwachung und/oder der Sicherheitsvorkehrungen für Fertigstellung, Anwendung oder Entsorgung nicht im niedergelassenen Bereich verwendbar sind;
    - Arzneimittel, deren Anwendung im Allgemeinen nur im Rahmen eines Aufenthaltes in einer Krankenanstalt, einer Leistungserbringung in einer Krankenanstalt oder im Zusammenhang mit einer Leistungserbringung einer Krankenanstalt medizinisch zweckmäßig und vertretbar ist. Arzneimittel, die überwiegend zur Behandlung in Krankenanstalten und/oder unter ständiger Beobachtung verwendbar sind, dienen im Allgemeinen nicht zur Krankenbehandlung im niedergelassenen Bereich im Sinne des § 133 Abs.2 ASVG. Dies wird bereits durch den § 351c Abs. 2 ASVG festgehalten.
- Arzneimittel zur Prophylaxe
    - Arzneimittel zur Krankheitsverhütung (z.B. Reise-Prophylaxe), Arzneimittel für den Einsatz in der Primärprävention, Mittel zur Eigenblutvorsorge
    - Arzneimittel zur Prophylaxe werden zu einem Zeitpunkt angewendet, zu dem noch keine Krankheit im Sinne des § 120 Abs. 1 Z 1 ASVG vorliegt. Somit ist keine Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG notwendig. Dies wird bereits durch den § 35lc Abs. 2 ASVG festgehalten.
- Arzneimittel mit offensichtlich nicht ausreichendem Nachweis einer therapeutischen Wirkung
    - Insbesondere: Homöopathika, Arzneimittel zur Bachblütentherapie, Arzneimittel zur Wärmetherapie, Umstimmungsmittel, Arzneimittel zur Aromatherapie, Anthroposophika, niedrigdosierte Venenmittel, Nootropika, niedrigdosierte Magnesiumarzneimittel, Organ- und Zelltherapie, Immunstimulanzien, apothekeneigene Arzneispezialitäten mit einer Zulassung gemäß § 17 AMG, Arzneimittel mit einer Zulassung gemäß § 17a AMG, Badezusätze, Medizinalweine und weinhaltige Zubereitungen
    - Gemäß §31 Abs.3 Z 2 ASVG sind nur Arzneispezialitäten erstattungsfähig, die nach den Erfahrungen im In- und Ausland und nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft eine therapeutische Wirkung und einen Nutzen für Patienten im Sinne der Ziele der Krankenbehandlung (§ 133 Abs. 2 ASVG) annehmen lassen. Daraus ergibt sich, dass Arzneimittel mit offensichtlich nicht ausreichendem Nachweis einer therapeutischen Wirkung im Allgemeinen nicht zur Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG geeignet sind.
- Arzneimittel zur Empfängnisverhütung
    - Arzneimittel zur Empfängnisverhütung dienen der Verhinderung des Eintritts einer Schwangerschaft. Sie werden daher nicht zur Therapie einer Krankheit im Sinne des § 120 Abs. 1 Z 1 ASVG eingesetzt, und dienen daher nicht der Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG.
- Arzneimittel zur Ausübung des Geschlechtsverkehrs
    - Arzneimittel zur Anreizung bzw. Verstärkung des Sexualtriebes
    - Arzneimittel, die bei vorhandenem Sexualtrieb die Ausübung des Geschlechtsverkehrs ermöglichen
    - Arzneimittel zur Anreizung bzw. Verstärkung des Sexualtriebes werden nicht zur Therapie einer Krankheit im Sinne des § 120 Abs. l Z 1 ASVG eingesetzt, und dienen somit nicht der Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG. Bei der Verwendung von Arzneimitteln, die bei vorhandenem Sexualtrieb die Ausübung des Geschlechtsverkehrs ermöglichen, kann zwar eine Krankheit im Sinne des § 120 Abs. 1 Z. 1 ASVG vorliegen; diese wird jedoch durch das verwendete Arzneimittel nicht beeinflusst oder behandelt, weil durch dieses lediglich die

Ausübung des Geschlechtsverkehrs ermöglicht wird, ohne im Sinne einer Krankenbehandlung die zugrunde liegende Störung körperlicher und/oder psychischer Natur zu beheben.

- Arzneimittel mit überwiegend kosmetischer Wirkung
  - Arzneimittel mit überwiegend kosmetischer Wirkung werden zur Beeinflussung des äußerlichen Erscheinungsbildes verwendet. Sie dienen daher nicht der Behandlung eines regelwidrigen Körperzustandes, der die Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG notwendig macht.
- Arzneimittel für die körperliche Hygiene
  - Insbesondere: zur Reinigung oder Pflege der Haut, der Haare, der Nägel, der Zähne, der Mundhöhle
  - Arzneimittel für die körperliche Hygiene dienen der Pflege und Reinigung des Körpers; somit liegt keine Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG vor.
- Arzneimittel zur Förderung von Wachstum und Qualität von Haaren und Nägeln
  - Arzneimittel zur Förderung von Wachstum und Qualität von Haaren und Nägeln werden nicht zur Therapie einer Krankheit im Sinne des § 120 Abs. l Z 1 ASVG eingesetzt und dienen daher nicht der Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG.
- Arzneimittel zur Leistungssteigerung bzw. zur Steigerung des Wohlbefindens
  - Insbesondere: Roborantien, Eiweißpräparate, Dopingmittel, Arzneimittel zur Leistungs-steigerung bzw. zur Steigerung des Wohlbefindens dienen der Förderung oder Verbesserung der normalen Körperfunktionen. Sie werden daher nicht im Sinne des § 120 Abs. 1 Z1 ASVG eingesetzt und dienen daher nicht der Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG.
  - Arzneimittel zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich alimentärer Defizite
- Arzneimittel mit wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen in einer Menge/Konzentration, die durch Nahrungsaufnahme erzielbar und zumutbar ist
  - insbesondere Fette, Öle, Spurenelemente, Mineralstoffe und -wässer, Aminosäuren, Vitamine
  - Arzneimittel zum Ersatz der Nahrungsaufnahme, zur Nahrungsergänzung und/oder zum Ausgleich alimentärer Defizite werden nicht im Sinne des § 120 Abs.1 Z1 ASVG eingesetzt und dienen daher nicht der Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG.
- Arzneimittel zur Entwöhnung vom Nikotingebrauch
  - Arzneimittel zur Entwöhnung vom Nikotingebrauch werden nicht zur Therapie einer Krankheit im Sinne des § 120 Abs. 1 Z 1 ASVG eingesetzt und dienen daher nicht der Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG.
- Arzneimittel zur Unterstützung von gewichtsreduzierenden Maßnahmen
  - Insbesondere: Appetitzügler, Resorptionshemmer.
  - Arzneimittel zur Unterstützung von gewichtsreduzierenden Maßnahmen dienen nicht zur Behandlung einer der Übergewichtigkeit allenfalls zugrundeliegenden körperlichen oder geistigen Störung. Sie werden daher nicht zur Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG eingesetzt. Nachhaltige Gewichtsreduktionen können durch diätische Maßnahmen und Lebensstiländerungen erzielt werden.
- Arzneimittel zur medizinischen Vorbereitung einer assistierten Reproduktion
  - Eine assistierte Reproduktion ist keine Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG, weil durch sie die Störungen, welche die Unfruchtbarkeit verursachen, nicht medizinisch beeinflusst werden. Daher ist die Verwendung von Arzneimitteln zur Vorbereitung eines derartigen medizinischen Eingriffes nicht als Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG zu sehen.

2.7. Die Elektronische Gesundheitsakte

Die elektronische Gesundheitsakte ELGA ist ein gemeinsames Projekt von Bund, Ländern und Sozialversicherung (ELGA-Systempartner). ELGA ist ein Informationssystem, das das Speichern und Österreichweite Abfragen von Gesundheitsdaten ermöglicht. Jeder Krankenversicherte nimmt automatisch teil, sofern er nicht widerspricht („Opt-out“).
Das System umfasst die folgenden Elemente:

- Entlassungsbriefe (Arzt, Pflege)
- Laborbefunde
- Befunde der bildgebenden Diagnostik
- e-Medikation

Das System soll Mehrfachuntersuchungen vermeiden (z.B. invasive Untersuchungen, Untersuchungen mit Strahlenbelastung). Die e-Medikation zielt besonders auf das Erkennen von Polypharmazie und Arzneimittelinteraktionen ab – da die Apotheken in das System eingebunden sind, kann auch die Over-the-counter-Medikation (OTC) miterfasst werden, wobei jedoch nur eine beschränkte Zahl von OTCs erfasst ist. Damit ist die e-medikation als eine der wichtigsten Anwendungen von ELGA zu sehen: Die Information aus ELGA kann für Wechselwirkungsprüfungen beim Arzt und in der Apotheke herangezogen werden, Polypharmazie kann von den an ELGA teilnehmenden Partnern leichter erkannt werden.
In seiner Gesamtheit soll das System darüber hinaus zur Kostenreduktion dienen; die Kosten für das System selbst wurden vom Hauptverband im Jahre 2012 mit 120 Mio. € angegeben. Das ELGA-Gesetz[11] trat mit 1.1.2013 in Kraft. Aufgrund unterschiedlicher Probleme (Datenschutz, Widerstand der Ärztekammer, technische Probleme etc.) entstanden Verzögerungen, weshalb ELGA erst ab 1.12.2015 schrittweise eingeführt wurde[18] (zunächst beschränkt auf öffentliche Krankenanstalten der Bundesländer Wien und Steiermark). Von Anfang an stieß ELGA auf großen Widerstand der Ärztekammer, die in Werbekampagnen sogar Patienten riet, aus dem System auszusteigen, ebenso bestanden und bestehen Bedenken von Datenschützern hinsichtlich der Datensicherheit und des Missbrauchs der Daten.

2.8. Produktion von und Handel mit Arzneimitteln in Österreich

2.8.1. Überblick

In Österreich sind im Jahr 2014 (Berichtsjahr Statistik Austria) 88 Hersteller von pharmazeutischen Erzeugnissen registriert, die mit über 13.500 Angestellten einen Umsatzerlös von 4,34 Mrd. € erwirtschaften und etwa 302 Mio. € an Bruttoinvestitionen tätigen[9].

Der Großhandel mit pharmazeutischen und medizinischen Erzeugnissen (977 Unternehmen) erwirtschaftet im Jahr 2014 mit etwa 14.900 Beschäftigten einen Umsatzerlös von 11,3 Mrd. € und tätigt Bruttoinvestitionen von etwa 122 Mio. €. Die 1446 Apotheken erwirtschafteten mit 16.500 Beschäftigten einen Umsatzerlös von etwa 4 Mrd. €[9].

Die Unternehmen sind in mehreren Interessensvertretungen zusammengeschlossen:

- Pharmig (Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs)
- FOPI (Forum der Forschenden Pharmazeutischen Industrie)
- Generikaverband
- ARGE Pharmazeutika: Verband der Großhändler
- Vertretungen in der Wirtschaftskammer Österreich (WKÖ): Fachverband der chemischen Industrie, Bundesinnung der chemischen Gewerbe und Bundesgremium des Handels mit Arzneimitteln

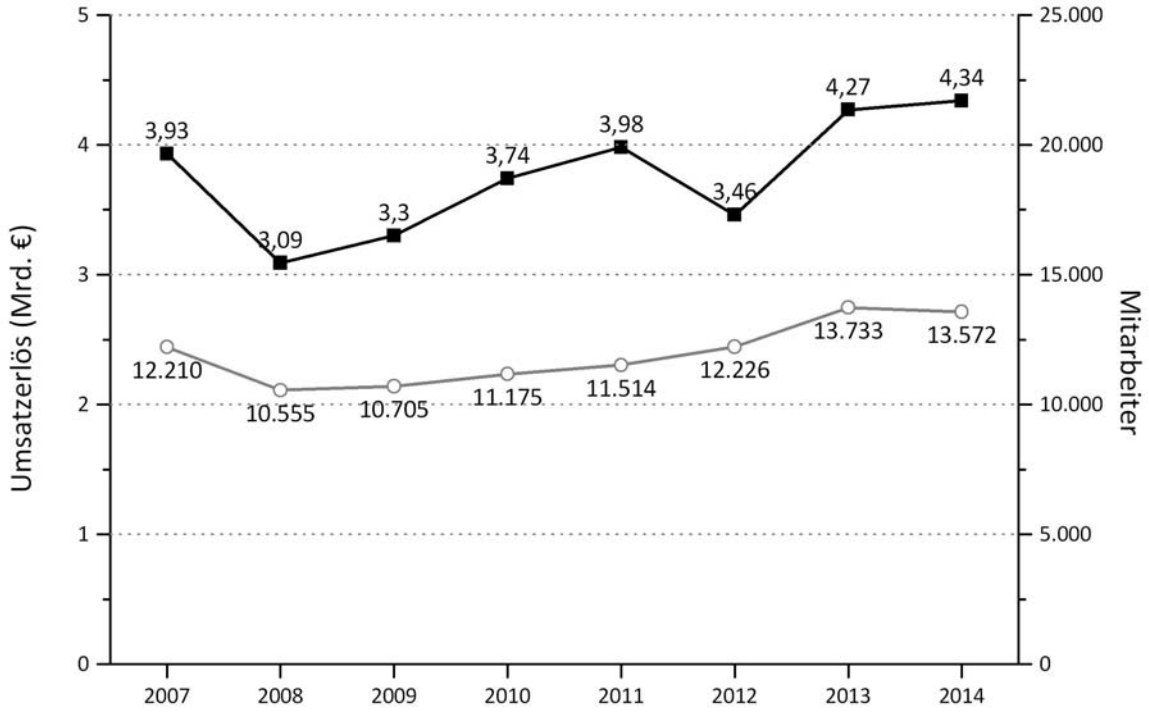

Abb. 2.8.1: Entwicklung von Umsatzerlös und Mitarbeiterzahlen in der pharmazeutischen Industrie.

2.8.2. Rahmen-Pharmavertrag

Erstmals wurde im Jahre 2004 der Industrie ein Solidarbeitrag zugunsten der Krankenversicherungsträger per Gesetz auferlegt. Nach zahlreichen zivilrechtlichen Verfahren seitens der Industrie wurde 2008 schließlich ein Abkommen zwischen dem Hauptverband und Vertretern der Industrie und des Großhandels geschlossen, der sog. Rahmen-Pharmavertrag. Dabei verpflichtet sich die Industrie, einen finanziellen Beitrag zur Sanierung des Krankenkassensystems zu leisten. Im ersten Vertrag handelte es sich dabei um einen Betrag von 108 Mio. € über 3 Jahre. Der zweite Rahmenvertrag wurde am 1.7.2011 für eine Laufzeit von viereinhalb Jahren abgeschlossen und umfasst ein Volumen von nur mehr 82 Mio. € (entsprechend 2,6% des Umsatzerlöses 2011), wobei ein Betrag von 6,75 Mio. € für Maßnahmen im Rahmen gemeinsamer Gesundheitsziele zu den Themen Kindergesundheit und Prävention zweckgebunden wird. Mit 1.1.2016 wird nach langen Verhandlungen ein neuer Vertrag ausverhandelt, wobei im Jahr 2016 125 Millionen €, im Jahr 2017 und 2018 insgesamt bis zu 160 Millionen € (in Abhängigkeit der tatsächlichen Ausgabensteigerung für Arzneimittel) an die Krankenversicherungsträger geleistet werden; ein Betrag von insgesamt 6,4 Millionen € ist für Projekte zu den Themen Kindergesundheit und Prävention zweckgewidmet[3,19,20].

Referenzen

1. Europe in figures – Eurostat-yearbook 2010-2015, abgerufen von eurostat.ec.europa.e)
2. Health at a glance 2010-2015 abgerufen von oecd.org
3. Pharmig: Daten und Fakten, Ausgaben 2009-2015, abgerufen von www.pharmig.at
4. Statistisches Handbuch der österreichischen Sozialversicherung 2012, 2013,2014, 2015, abgerufen von www.statistik.at
5. Handbuch der österreichischen Sozialversicherung 2012 ff, abgerufen von www.sozialversicherung.at
6. Sozialversicherung aktuell, 2006-2015, abgerufen von www.sozialversicherung.at
7. Die österreichische Sozialversicherung in Zahlen. 29. Ausgabe 2012, abgerufen von www.sozialversicherung.at)
8. Erstattungskodex 01/2009, 01/2010, 01/2011, 01/2012, 01/2013, 01/2014, bezogen vom Hauptverband der Sozialversicherungsträger
9. Statistik Austria, Statistisches Jahrbuch 2006-2014, abgerufen von www.statistik.at
10. Statistik Austria, Leistungs- und Strukturstatistik 2010, produzierender Bereich, abgerufen von www.statistik.at
11. BGBl. Nr. 189/1955 (ASVG) in der geltenden Fassung Nov. 2012, BGBl. I Nr. 111/2012 (ELGA), Bundeskanzleramt RIS, abgerufen von www.ris.bka.gv.at
12. BGBl. Nr. 185/1983 zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 110/2012 (AMG), abgerufen von www.ris.bka.gv.at
13. RGBl. Nr. 5/1907, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 70/2012 (Apothekengesetz), abgerufen von www.ris.bka.gv.at
14. OECD (2012), "Gesundheitsausgaben", in „Die OECD in Zahlen und Fakten 2011-2012: Wirtschaft, Umwelt, Gesellschaft", OECD Publishing, abgerufen von dx.doi.org/10.1787/9789264125469-112-de
15. OECD (2014), "Gesundheitsausgaben", in „Die OECD in Zahlen und Fakten 2014: Wirtschaft, Umwelt, Gesellschaft", OECD Publishing. Abgerufen von dx.doi.org/10.1787/factbook-2014-105-de
16. 398. Kundmachung des Bundesministers für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz und des Bundesministers für Gesundheit über die Aufwertung und Anpassung nach dem Allgemeinen Sozialversicherungsgesetz, dem Gewerblichen Sozialversicherungsgesetz, dem Bauern-Sozialversicherungsgesetz und dem Beamten- Kranken- und Unfallversicherungsgesetz für das Kalenderjahr 2012, 1.12.2011, aufgerufen von www.help.gv.at/linkaufloesung/applikation-flow?flow=LO&quelle=HELP&leistung=LA-HP-GL-BGBl_398_2011 am 28.08.2014
17. Apothekengesetz, Fassung vom 28.08.2014, Gesetz vom 18. Dezember 1906, betreffend die Regelung des Apothekenwesens (Apothekengesetz). StF: RGBl. Nr. 5/1907, abgerufen von www.ris.bka.gv.at
18. C. Milisits, S. Reimer, Soziale Sicherheit 12/2012, Die Elektronische Gesundheitsakte (ELGA) ist auf Schiene; abgerufen von www.hauptverband.at am 28.8.2014
19. http://www.pharmig.at/DE/Der%20Verband/Fachbereiche/Rahmen-Pharmavertrag/Pharma-Rahmenvertrag.aspx; abgerufen am 13.6.2017
20. Parlamentarische Anfragebeantwortung durch den Hauptverband der Sozialversicherungsträger vom 17.6.2016: 8640/AB XXV. GP – Anfragebeantwortung, abgerufen von www.parlament.gv.at/PAKT/VHG/XXV /AB/AB.../imfname_540672.pdf
21. Bundesgesetz, mit dem Beihilfen im Gesundheits- und Sozialbereich geregelt werden (Gesundheits- und Sozialbereich-Beihilfengesetz – GSBG), abgerufen von www.ris.bka.gv.at
22. Bundesgesetz über die Besteuerung der Umsätze (Umsatzsteuergesetz 1994 - UStG 1994), abgerufen von www.ris.bka.gv.at

3. Arzneiverordnungen im Überblick

3.1. Arzneiverordnungen 2006-2014

Im Jahre 2014 wurden 115,72 Mio. Packungen Arzneimittel im Wert von 2,68 Mrd. € auf Kosten der sozialen Krankenversicherungsträger abgegeben – daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Wert von 23,16 € pro Verordnung. Sowohl die Kosten, die die Sozialversicherungsträger – und damit die Beitragszahler – für Arzneimittel ausgeben mussten, als auch die Anzahl der ärztlichen Verordnungen bzw. die abgegebenen Packungen sind gestiegen; ein vergleichbarer Kostenanstieg war zuletzt vom Jahr 2007 auf 2008 erfolgt. Der Trend zur Kostenkonsolidierung der Jahre 2012/2013 wurde damit beendet, trotz aller Lenkungsmaßnahmen des Hauptverbandes bezüglich ökonomischer Verschreibungs-maßnahme und der mittlerweile noch breiteren Verfügbarkeit von Generika für die Therapie der Volkskrankheiten. In erster Linie ist der Kostenanstieg auf besonders hochpreisige neue Arzneimittel zurückzuführen.

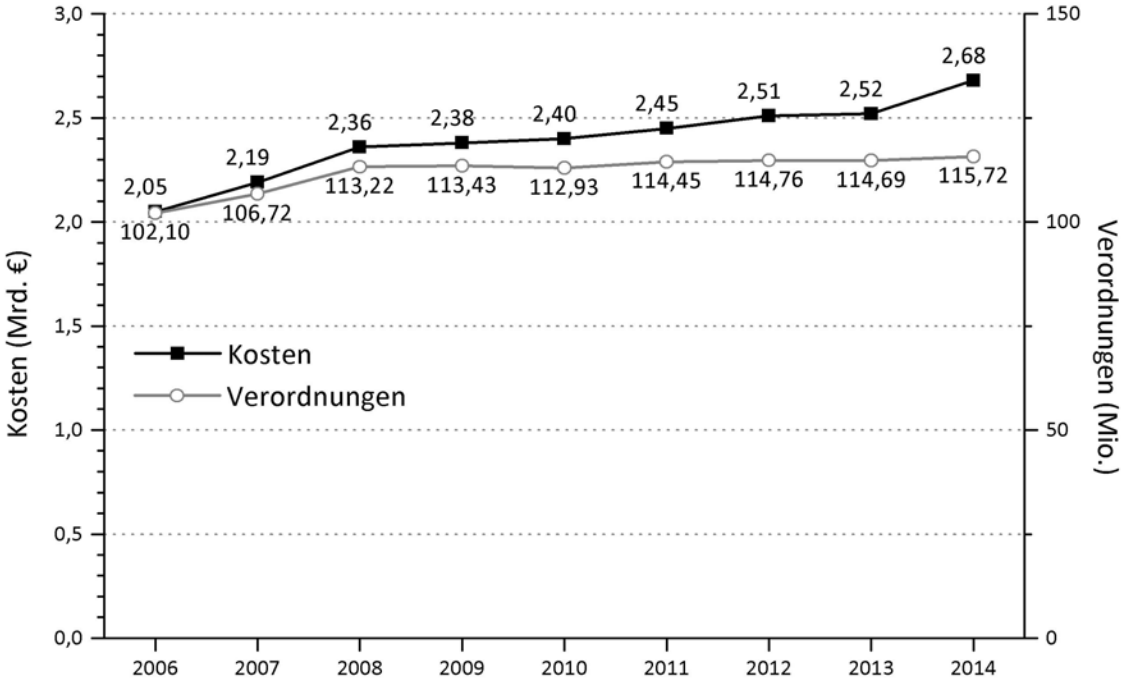

Abb. 3.1.1: Kosten und Verordnungen der Jahre 2006-2014.

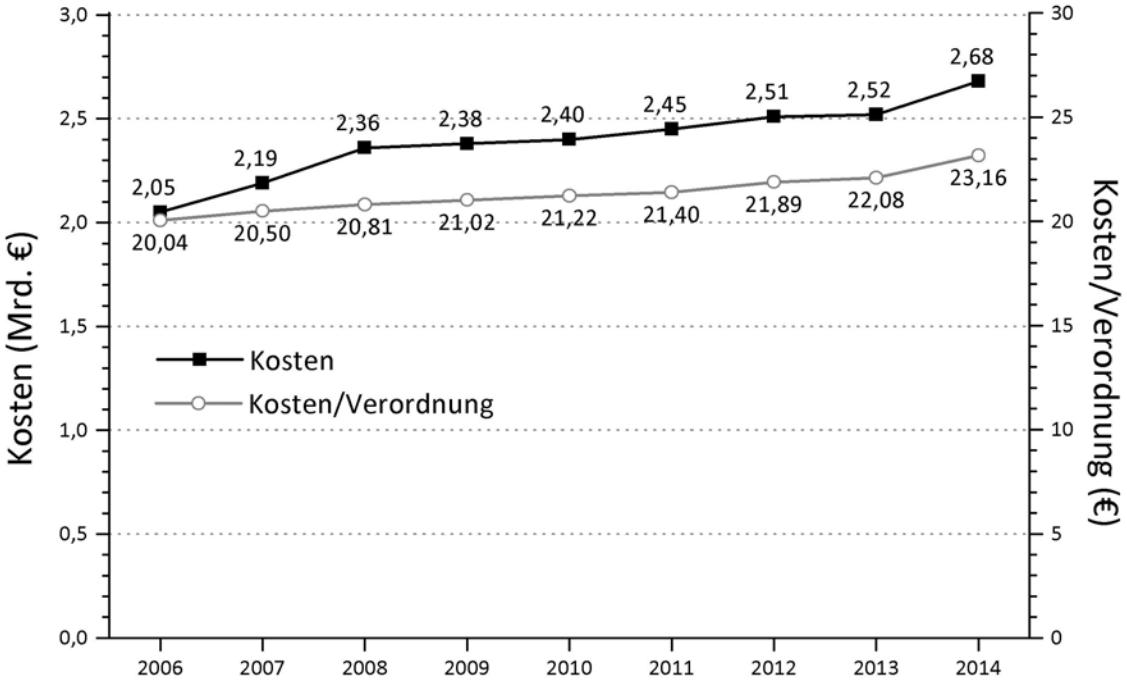

Abb. 3.1.2: Kosten und Kosten pro Verordnung (Packung).

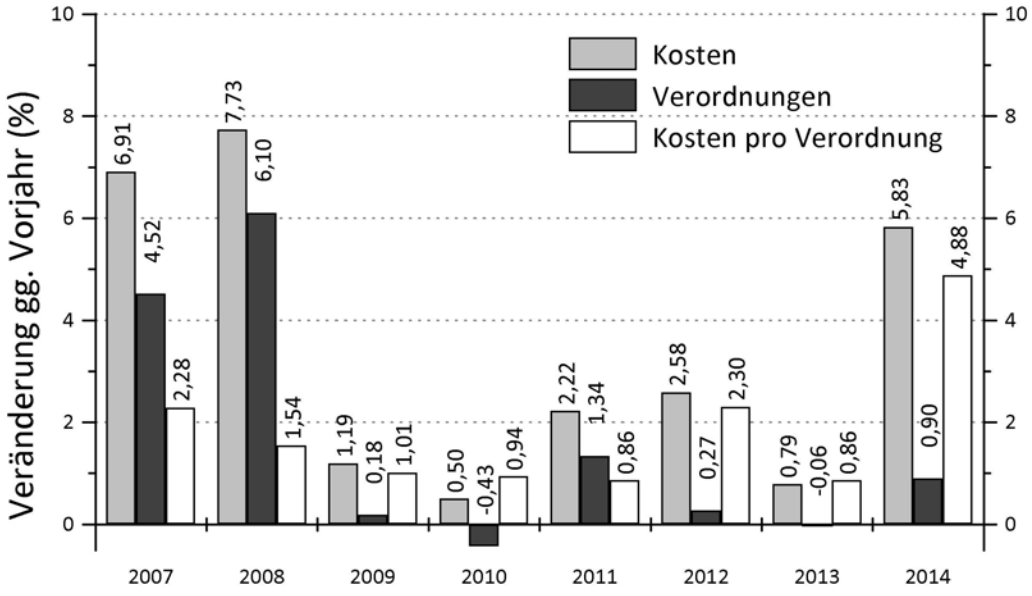

Abb. 3.1.3: Darstellung der Veränderung von Kosten, Verordnungen und Kosten pro Verordnung im Vergleich zum jeweiligen Vorjahr.

3.1.1. Verordnungen nach ATC-Hauptgruppen

In untenstehender Tabelle werden die Kosten und Verordnungen der Hauptgruppen (ATC-1) aufgelistet; die Darstellung erfolgt dabei nach Kosten (Umsätzen) absteigend sortiert.

	ATC	Kosten			Verordnungen		
		2014	Änderung (%) zu		2014	Änderung (%) zu	
		Mio. €	2013	2006	Mio	2013	2006
1.	L: Antineoplastische u. Immunmodul. Substanzen	593,22	8,93	134,57	1,41	3,11	38,41
2.	N: Nervensystem	477,61	0,80	32,31	22,06	4,02	42,79
3.	C: Kardiovaskuläres System	432,77	-1,13	-2,55	35,51	0,48	9,69
4.	A: Alimentäres System und Stoffwechsel	287,07	4,19	-3,76	19,86	1,58	11,33
5.	J: Antiinfektiva für die systemische Gabe	241,49	32,06	71,69	5,97	-4,26	0,85
6.	B: Blut und blutbildende Organe	220,08	14,99	48,05	4,77	8,81	65,31
7.	R: Respirationstrakt	163,75	-0,51	31,88	6,88	-3,60	7,60
8.	M: Muskel- und Skelettsystem	100,54	-0,71	-19,43	8,18	-1,61	-14,67
9.	H: Systemische Hormone (ohne Geschlechtshormone)	51,13	1,88	29,69	2,11	-11,56	0,59
10.	G: Urogenitalsystem und Sexualhormone	45,28	-0,18	-16,59	3,60	2,14	5,17
11.	D: Dermatika	29,78	4,01	14,48	2,59	3,14	-12,30
12.	S: Sinnesorgane	23,77	4,29	-7,17	2,51	3,79	31,00
13.	V: Verschiedene	12,11	-3,44	133,58	0,15	-24,47	13,54
14.	P: Parasitenmittel	1,43	19,17	57,77	0,12	7,29	-1,70

Tab. 3.1.1: Ranking nach ATC-Hauptgruppen.

In Abbildung 3.1.4 ist die Kostenentwicklung der Gruppen nach ATC-1 seit dem Jahr 2006 dargestellt.

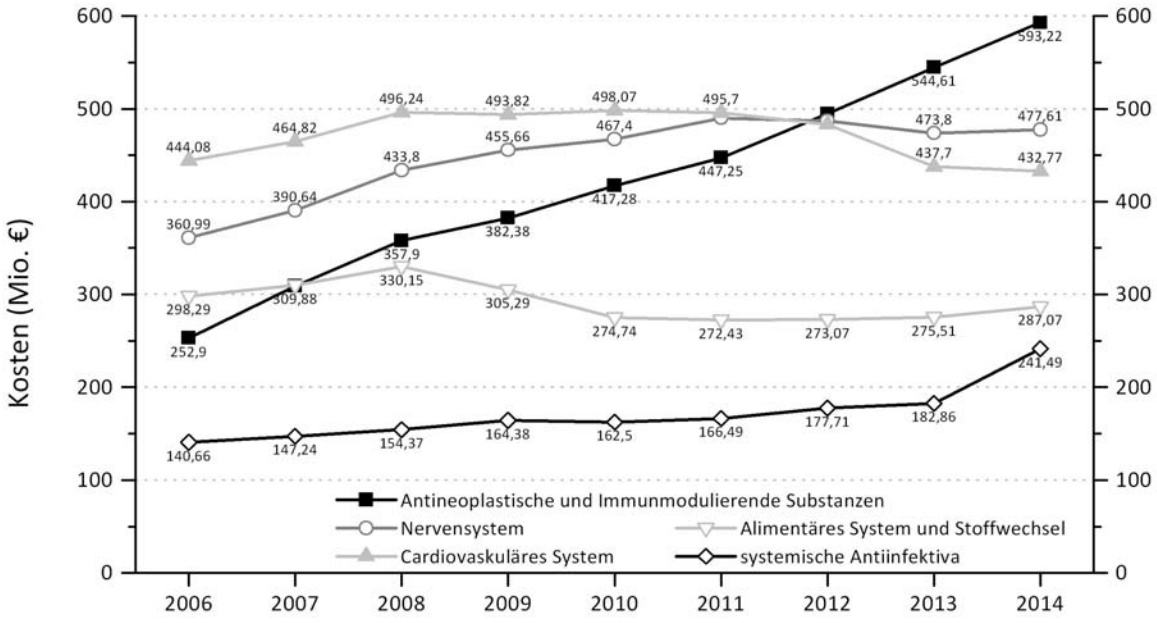

Abb. 3.1.4: Darstellung der Kostenentwicklungen der fünf umsatzstärksten ATC-Hauptgruppen.

3.1.2. Übersichtstabellen

In diesem Kapitel werden Arzneimittel und Arzneimittelgruppen gereiht nach Umsätzen, Verordnungen und Dosisäquivalenten dargestellt, wobei sich die Listen auf 50 Einträge beschränken.

Die 50 umsatzstärksten Arzneimittelgruppen (ATC-2)

Rang	ATC	Bezeichnung	Kosten			Kosten/Verordnung		
			Mio. €	Änderung (%) zu		€	Änderung (%) zu	
				2013	2006		2013	2006
1.	L04	Immunsuppressiva	300,57	13,06	260,83	562,13	5,87	97,71
2.	C09	RAAS	160,67	-3,83	2,26	12,32	-3,94	-19,65
3.	N06	Psychoanaleptika	159,60	-3,18	33,10	19,02	-4,76	-5,00
4.	B01	Antithrombotische Mittel	156,23	18,62	87,57	43,49	7,60	2,69
5.	J05	Antivirale Mittel (systemisch)	146,32	72,48	249,28	429,58	80,81	135,94
6.	R03	Obstruktive Atemwegserkrankungen	141,92	-1,12	35,33	33,52	1,80	19,82
7.	L01	Antineoplastische Mittel	128,94	7,36	254,49	491,15	5,07	120,09
8.	A10	Antidiabetika	123,80	7,51	62,66	29,86	3,97	33,71
9.	N05	Psycholeptika	106,35	2,95	22,40	20,41	-1,72	-6,86
10.	L03	Immunstimulanzien	91,87	-3,06	16,68	446,93	1,01	26,92
11.	C10	Lipidstoffwechsel	91,84	1,99	8,07	14,58	-0,45	-32,79
12.	A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	79,76	-4,07	-50,53	8,75	-3,12	-53,25
13.	L02	Endokrine Therapie	71,85	12,46	31,85	174,55	9,27	9,64
14.	J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung	66,07	-5,23	-13,71	12,26	-0,85	-12,86
15.	N03	Antiepileptika	65,38	3,57	69,33	36,93	-0,36	1,22
16.	N02	Analgetika	61,63	4,73	16,16	12,68	-3,35	-34,83
17.	C07	Beta-Adrenozeptor-Antagonisten	46,16	-0,79	-23,97	9,19	-2,90	-19,37
18.	M01	Antiphlogistika, Antirheumatika	42,99	-1,87	-5,15	9,17	2,06	3,74
19.	C02	Antihypertonika	42,69	1,50	45,58	25,20	2,54	40,21
20.	N04	Antiparkinsonmittel	42,27	-2,64	22,57	51,36	-4,25	3,15
21.	M05	Mittel bei Knochenerkrankungen	42,24	-2,87	-33,32	41,59	4,36	0,40
22.	N07	Andere Mittel für das Nervensystem	40,52	5,01	53,34	52,02	3,91	32,74
23.	G04	Urologika	29,76	2,16	-9,48	12,26	-2,43	-44,13
24.	B03	Antianämika	28,61	3,39	-39,56	40,09	-3,82	-51,70
25.	B02	Antihämorrhagika	27,70	10,04	88,47	341,95	10,02	41,53
26.	C08	Kalziumkanalblocker	27,60	-2,95	-19,12	8,24	-1,64	-23,64
27.	S01	Ophtalmika	23,25	4,24	-8,61	9,69	0,43	-29,52
28.	C01	Herztherapie	22,26	0,55	-12,50	17,42	4,42	47,08
29.	H01	Hypophysen/Hypothalamushormone	22,22	6,07	35,14	414,28	7,37	90,43
30.	J06	Immunsera, Immunglobuline	21,67	3,55	35,98	462,32	2,76	26,52
31.	C05	Vasoprotektoren	21,19	2,34	14,70	7,32	0,61	-0,48
32.	A07	Antidiarrhoika	18,94	5,55	51,34	23,59	2,19	100,95
33.	C03	Diuretika	16,46	6,76	-11,09	10,73	1,29	13,62
34.	A16	Andere Mittel für das alimentäre System	14,62	21,16	111,56	516,85	10,43	80,60
35.	G03	Sexualhormone	13,12	-6,18	-24,73	14,02	-1,37	7,30
36.	A12	Mineralstoffe	12,16	5,41	39,73	5,60	-1,41	1,57
37.	H02	Corticosteroide z. system. Anwendung	11,51	2,08	15,12	14,24	1,13	6,24
38.	H05	Kalziumhomöostase	9,92	9,41	74,82	333,34	0,06	231,78
39.	M03	Muskelrelaxantien	9,19	6,56	20,06	14,44	7,66	11,56
40.	V03	Alle übrigen therapeutischen Mittel	8,57	-4,55	86,44	87,65	41,87	104,65
41.	A06	Laxantien	8,48	6,05	27,31	7,67	0,27	-2,83
42.	A11	Vitamine	8,18	5,75	22,01	8,01	-3,64	-16,03
43.	D11	Andere Dermatika	7,96	4,32	69,01	23,63	0,50	65,82
44.	R01	Rhinologika	7,80	3,40	67,32	10,59	-1,77	12,20
45.	A05	Gallen- und Lebertherapie	7,63	0,37	18,42	15,98	3,97	9,56
46.	H03	Schilddrüsentherapie	7,33	-16,16	2,41	6,06	3,57	2,50
47.	J02	Antimykotika	6,47	-0,39	21,78	38,81	0,21	28,68
48.	R06	Antihistaminika	5,68	-22,83	-44,09	6,28	-7,50	-32,86
49.	B05	Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	5,57	0,13	87,81	14,63	-0,73	34,34
50.	D10	Aknemittel	5,36	0,40	8,42	16,02	-2,48	-5,12

Tab. 3.1.2: Die 50 umsatzstärksten Arzneimittelgruppen (ATC-2), 2014.

Die 50 umsatzstärksten Arzneimittel, 2014

In dieser Tabelle sind die 50 umsatzstärksten Präparate des Jahres 2014 zusammengestellt, wobei Präparate mit gleichen Handelsnamen und unterschiedlichen galenischen Zubereitungen (z.B. Ampulle, Tablette, Tropfen) sowie unterschiedlichen Indikationen nach ATC unter einem Handelsnamen zusammengefasst sind. An 2. Stelle findet sich der „Neueinsteiger“ Sovaldi.

Rang	Handelsname	Freiname	Kosten			Verordnungen 2014	Kosten/Verordnung		
			2014	Änderung (%) zu			2014	Änderung (%) zu	
			Mio. €	2013	2006		€	2013	2006
1.	Humira	Adalimumab	76,69	5,27	322,70	74.000	1.039,22	-4,70	-14,36
2.	Sovaldi	Sofosbuvir	50,42	-	-	3.000	16.063,67	-	-
3.	Lovenox	Enoxaparin	49,25	1,13	70,18	898.000	54,85	-0,34	6,45
4.	Enbrel	Etanercept	40,78	1,33	155,53	46.000	887,50	-1,00	32,26
5.	Xarelto	Rivaroxaban	36,49	92,54	-	465.000	78,53	7,03	-
6.	Spiriva	Tiotropium	36,21	-5,55	64,36	742.000	48,80	0,00	-1,26
7.	Seretide	Salmeterol/Fluticason	34,39	-4,75	21,64	596.000	57,71	-0,20	-0,02
8.	Glivec	Imatinib	33,51	4,39	118,34	12.000	2.851,48	-0,37	-3,48
9.	Revlimid	Lenalidomid	31,05	13,16	-	5.000	6.018,84	0,53	-
10.	Cipralex	Escitalopram	24,84	-3,06	57,15	1.032.000	24,07	-0,23	-0,26
11.	Remicade	Infliximab	22,89	6,82	94,09	16.000	1.405,57	-0,33	4,04
12.	Crestor	Rosuvastatin	22,29	7,22	809,38	561.000	39,78	1,61	13,43
13.	Zytiga	Abiratenon	21,77	14,16	-	7.000	3.282,08	-3,56	-
14.	Abilify	Aripiprazol	20,62	6,03	475,74	159.000	129,74	0,55	1,14
15.	Cymbalta	Duloxetin	19,58	10,01	>1.000,00	595.000	32,93	-0,32	-24,94
16.	Substitol	Morphin	19,49	2,51	78,00	278.000	70,04	-0,11	0,47
17.	Simponi	Golimumab	19,48	24,49	-	20.000	998,30	-0,41	-
18.	Gilenya	Fingolimod	19,29	41,00	-	11.000	1.744,25	-0,62	-
19.	Neulasta	Pegfilgrastim	18,26	-12,01	48,98	21.000	888,02	-6,15	-30,14
20.	Copaxone	Glatiramer	18,25	0,35	50,67	21.000	882,90	0,00	0,01
21.	Pantoloc	Pantoprazol	17,37	0,42	-71,69	2.169.000	8,01	0,17	-63,82
22.	Symbicort	Budesonid/Formoterol	17,02	-1,80	91,33	354.000	48,07	1,07	52,21
23.	Lyrica	Pregabalin	16,56	14,13	591,92	256.000	64,64	-0,44	-9,60
24.	Avonex	Interferon beta	16,52	-3,13	32,38	18.000	905,41	0,00	0,01
25.	Seroquel	Quetiapin	16,10	2,20	2,78	446.000	36,14	-4,19	-57,16
26.	Daflon	Flavonoide	15,57	3,95	51,22	1.996.000	7,80	0,00	0,00
27.	Truvada	Tenofovir	15,22	1,44	574,82	21.000	726,30	0,03	5,66
28.	Janumet	Sitagliptin/Metformin	14,02	7,83	-	294.000	47,70	-3,43	-
29.	Risperdal	Risperidon	14,02	-2,74	-37,60	155.000	90,46	-0,85	-8,64
30.	Tracleer	Bosentan	13,83	-10,40	78,89	6.000	2.507,05	-1,20	-16,03
31.	Pradaxa	Dabigatran	13,43	30,46	-	152.000	88,37	4,90	-
32.	Rebif	Interferon beta 1a	13,34	0,36	37,96	13.000	1.032,31	-0,06	-0,50
33.	Xgeva	Denosumab	12,82	29,44	-	38.000	333,45	0,00	-
34.	Exelon	Rivastigmin	12,81	-12,64	162,90	139.000	91,86	-8,82	-5,78
35.	Novomix	Insulin	12,48	2,80	189,87	298.000	41,94	0,28	-1,24
36.	Aranesp	Darbepoetin alfa	11,64	0,21	-50,20	17.000	695,79	-0,72	-13,19
37.	Foster	Beclomethason/Formoterol	11,43	36,08	-	247.000	46,25	-0,10	-
38.	Concor	Bisoprolol	11,09	7,98	40,48	1.341.000	8,26	0,38	-3,44
39.	Remodulin	Treprostinil	10,95	2,72	-	1.000	14.923,95	13,22	-
40.	Stelara	Ustekinumab	10,93	40,83	-	3.000	3.250,02	-4,42	-
41.	Trittico	Trazodon	10,51	6,03	129,22	788.000	13,33	-0,25	19,07
42.	Fragmin	Dalteparin	10,32	5,02	42,46	197.000	52,44	-1,25	7,80
43.	Eucreas	Vildagliptin/Metformin	10,13	16,97	-	193.000	52,42	-2,28	-
44.	Inegy	Ezetimib	9,97	-3,18	609,65	158.000	63,04	-0,01	0,49
45.	Novorapid	Insulin	9,69	3,79	92,37	234.000	41,44	0,01	0,17
46.	Roactemra	Tocilizumab	9,41	10,41	-	22.000	426,25	-0,08	-
47.	Xeplion	Paliperidon	9,32	19,19	-	25.000	378,85	1,02	-
48.	Sifrol	Pramipexol	9,29	-21,42	-11,86	148.000	62,84	-15,59	-34,81
49.	Cerebokan	Gingko-Extrakt	9,24	8,43	>1.000,00	590.000	15,67	0,03	-12,01
50.	Afinitor	Everolimus	8,61	0,67	-	3.000	3.353,03	-3,72	-

Tab. 3.1.3: Darstellung der 50 umsatzstärksten Arzneimittel im Jahre 2014.

Die 50 meistverordneten Arzneimittel nach Packungen, 2014

In dieser Tabelle sind die 50 verordnungsstärksten Präparate (nach Packungen) des Jahres 2014 zusammengestellt, wobei Präparate mit gleichen Handelsnamen und unterschiedlichen galenischen Zubereitungen (z.B. Ampulle, Tablette, Tropfen) sowie unterschiedlichen Indikationen nach ATC unter einem Handelsnamen zusammengefasst sind.

Rang	Handelsname	Freiname	Verordnungen			Kosten	Kosten/Verordnung		
			2014	Änderung (%) zu		2014	2014	Änderung (%) zu	
				2013	2006	Mio. €	€	2013	2006
1	Pantoloc	Pantoprazol	2.169.000	0,25	-21,75	17,37	8,01	0,17	-63,82
2	Daflon	Flavonoide	1.996.000	3,95	51,22	15,57	7,80	0,00	0,00
3	Voltaren	Diclofenac	1.379.000	-1,36	21,62	6,23	4,52	-7,24	-24,15
4	Concor	Bisoprolol	1.341.000	7,57	45,48	11,09	8,26	0,38	-3,44
5	Novalgin	Metamizol	1.055.000	21,77	313,50	7,16	6,78	30,67	271,51
6	Cipralex	Escitaolpram	1.032.000	-2,84	57,56	24,84	24,07	-0,23	-0,26
7	Lovenox	Enoxaparin	898.000	1,47	59,87	49,25	54,85	-0,34	6,45
8	Trittico	Trazodon	788.000	6,29	92,50	10,51	13,33	-0,25	19,07
9	Hydal	Hydromorphon	779.000	12,27	243,02	8,13	10,44	-12,71	-56,59
10	Berodual	Fenoterol/Ipratropium	778.000	2,51	143,13	8,17	10,50	0,00	0,00
11	Simvastatin "Gen."	Simvastatin	757.000	-6,19	37,07	8,06	10,65	0,00	-40,86
12	Parkemed	Mefenaminsäure	754.000	-2,13	-28,21	3,80	5,04	-0,13	-20,80
13	Halcion	Triazolam	747.000	12,53	87,51	1,24	1,65	0,00	0,09
14	Spiriva	Tiotropium	742.000	-5,55	66,46	36,21	48,80	0,00	-1,26
15	Seractil	Dexibuprofen	738.000	9,88	78,73	7,41	10,05	0,06	3,11
16	Cal-D-Vita	Kalzium + Vit. D	730.000	-2,95	49,17	4,56	6,25	0,00	0,00
17	Mexalen	Paracetamol	682.000	12,77	220,55	0,80	1,17	1,54	17,95
18	Tebofortan	Ginkgo-Extrakt	629.000	-9,33	-33,32	5,33	8,47	-0,03	0,18
19	Blopress Plus	Candesartan/HCT	616.000	3,31	53,34	5,39	8,75	-21,84	-68,59
20	Seretide	Salmeterol/Fluticason	596.000	-4,56	21,66	34,39	57,71	-0,20	-0,02
21	Cymbalta	Duloxetin	595.000	10,35	>1000,00	19,58	32,93	-0,32	-24,94
22	Cerebokan	Ginkgo-Extrakt	590.000	8,40	>1000,00	9,24	15,67	0,03	-12,01
23	Iterium	Rilmenidin	588.000	5,61	154,53	7,91	13,45	0,00	0,00
24	Blopress	Candsartan	586.000	7,31	57,09	5,12	8,73	-21,55	-67,45
25	Euthyrox	Tetrajodthyronin	578.000	-28,84	21,85	3,42	5,91	4,79	5,29
26	Pantoprazol "Gen."	Pantoprazol	576.000	2,26	-	4,40	7,64	0,21	-
27	Sortis	Atorvastatin	569.000	2,16	25,20	5,94	10,44	-11,44	-72,11
28	Crestor	Rosuvastatin	561.000	5,53	701,72	22,29	39,78	1,61	13,43
29	Thyrex	Tetrajodthyronin	535.000	-9,42	-1,00	3,30	6,17	1,59	-2,62
30	Pantoprazol "Sandoz"	Pantoprazol	520.000	3,94	-	4,01	7,70	0,42	-
31	Acemin	Lisinopril	515.000	-1,02	-8,80	3,93	7,63	-1,40	2,57
32	Nexium	Esomeprazol	505.000	-8,36	-50,08	3,49	6,91	0,52	-64,36
33	Clavamox	Amoxicillin/Clavulansäure	502.000	-3,09	103,35	4,77	9,51	-0,37	-5,80
34	Sirdalud	Tizanidin	488.000	21,80	70,75	5,70	11,70	-3,29	-23,96
35	Thrombo Ass	Acetylsalizylsäure	479.000	9,91	103,98	1,74	3,64	-0,05	0,86
36	Augmentin	Amoxcillin/Clavulansäure	478.000	-4,02	-17,60	4,92	10,29	0,19	-1,29
37	Dilatrend	Carvedilol	476.000	-4,36	-32,36	5,99	12,59	-0,14	-12,22
38	Deflamat	Diclofenac	468.000	-15,84	-14,96	3,53	7,53	-2,36	-4,12
39	Amlodipin "Gen."	Amlodipin	468.000	-4,98	57,96	4,16	8,90	0,00	-7,83
40	Praxiten	Oxazepam	466.000	1,75	32,11	3,04	6,52	1,35	3,14
41	Xarelto	Rivaroxaban	465.000	79,89	-	36,49	78,53	7,03	-
42	Magnosolv	Magnesium	461.000	-0,94	-1,91	2,30	5,00	0,00	0,00
43	Seroquel	Quetiapin	446.000	6,68	139,90	16,10	36,14	-4,19	-57,16
44	Zanidip	Lercanidipin	435.000	3,96	73,00	2,92	6,70	0,00	-59,02
45	Lasix	Furosemid	428.000	10,64	-21,52	2,24	5,23	-1,43	1,15
46	Molaxole	Macrogol	425.000	14,35	-	2,49	5,86	-0,17	-
47	Acecomb	Lisinopril/HCT	420.000	-7,98	-33,42	6,89	16,43	-0,18	-0,41
48	Oleovit	Vit. D	416.000	19,04	1.106,69	1,42	3,43	6,55	179,17
49	Norvasc	Amlodipin	410.000	-6,94	-42,47	5,07	12,35	0,00	0,00
50	Calciduran Vit. D3	Kalzium + Vit. D	389.000	75,84	-	2,08	5,35	-3,18	-

Tab. 3.1.4: Darstellung der 50 verordnungsstärksten Arzneimittel (nach Packungen) im Jahre 2014.

„Gen“: Genericon

Die 50 meistverordneten Arzneimittel nach Dosisäquivalenten (äDDD), 2014

In dieser Tabelle sind die 50 verordnungsstärksten Präparate (nach Dosisäquivalenten) des Jahres 2014 zusammengestellt, wobei Präparate mit gleichen Handelsnamen und unterschiedlichen galenischen Zubereitungen (z.B. Ampulle, Tablette, Tropfen) sowie unterschiedlichen Indikationen nach ATC zusammengefasst sind. Die Dosisäquivalente wurden nach dem unter Methodik bzw. den in den entsprechenden Kapiteln (z.B. Herz-Kreislauf, Diabetes) dargelegten Vorgehen ermittelt.

Rang	Handelsname	Freiname	äDDD			Kosten
			2014	Veränderung (%)		2014
			Mio.	2013	2006	Mio. €
1	Oleovit	Vitamin D	91,65	25,62	>1000,00	1,41
2	Folsan	Folsäure	91,05	6,13	27,50	1,96
3	Cal-D-Vita	Kalzium+Vit. D	72,99	-2,95	49,17	4,56
4	Pantoloc	Pantoprazol	49,79	0,76	30,19	17,37
5	Blopress Plus	Candesartan/HCT	49,38	4,57	86,11	5,39
6	Thrombo Ass	Acetylsalizylsäure	47,15	9,81	105,39	1,74
7	Euthyrox	Tetrajodthyronin	40,33	-23,06	34,78	3,42
8	Thyrex	Tetrajodthyronin	37,09	-7,28	-3,38	3,30
9	Exforge Hct	Amlodipin/Valsartan/HCT	34,82	19,68	-	8,40
10	Acecomb	Lisinopril/HCT	33,20	-8,28	-33,88	6,89
11	Concor	Bisoprolol	31,86	7,99	58,26	11,09
12	Daflon	Flavonoide	29,94	3,95	51,22	15,57
13	Cipralex	Escitalopram	29,37	-3,14	60,93	24,84
14	Blopress	Candesartan	29,31	8,71	73,47	5,12
15	Sortis	Atorvastatin	28,55	5,49	177,87	5,94
16	Crestor	Rosuvastatin	27,92	8,83	930,15	22,29
17	Spiriva	Tiotropium	27,83	-5,55	66,44	36,21
18	Saflutan Sine	Tafluprost	27,63	14,36	-	0,81
19	Simvastatin "Genericon"	Simvastatin	27,52	-5,61	70,63	8,06
20	Berodual	Fenoterol/Ipratropium	25,94	2,51	143,13	8,17
21	Marcoumar	Phenprocoumon	24,70	-3,44	29,94	2,47
22	Cerebokan	Ginkgo	23,39	8,44	>1000,00	9,24
23	Calciduran Vit. D3	Kalzium / Vitamin D	23,35	75,84	-	2,08
24	Amelior Plus	Olmesartan/HCT	22,69	37,62	-	5,93
25	Lasix	Furosemid	22,55	10,03	-24,63	2,24
26	Xarelto	Rivaroxabann	22,30	96,40	-	36,49
27	Amlodipin "Genericon"	Amlodipin	22,02	-5,29	67,69	4,16
28	Lovenox	Enoxaparin	20,07	1,05	73,59	49,25
29	Ovestin	Östriol	20,03	18,61	28,74	1,80
30	Trittico	Trazodon	19,91	6,02	132,12	10,51
31	Lisinocomp "Genericon"	Lisiopril/HCT	19,64	-2,12	103,13	3,21
32	Diamicron	Gliclazid	19,19	-3,50	16,27	2,94
33	Voltaren	Diclofenac	18,76	-10,50	-7,09	6,23
34	Maxi-Kalz Vit.D3	Kalzium + Vitamin D	18,41	-7,34	16,38	1,87
35	Co-Enac	Enalapril/HCT	18,34	-10,30	-16,79	2,77
36	Co-Diovan	Valsartan/HCT	18,14	-9,46	-24,98	4,56
37	Acemin	Lisinopril	17,99	-3,00	-6,61	3,93
38	Seretide	Salmeterol/Fluticason	17,87	-4,56	21,66	34,39
39	Exforge	Amlodipin/Valsartan	17,86	8,87	-	6,40
40	Iterium	Rilmenidin	17,65	5,61	154,53	7,91
41	Lisinopril/Hct "Sandoz"	Lisinopril/HCT	17,25	-3,22	153,26	2,27
42	Parkemed	Mefenaminsäure	16,68	-2,16	-18,26	3,80
43	Seractil	Dexibuprofen	15,64	9,81	87,14	7,41
44	Zanidip	Lercanidipin	14,64	6,29	107,81	2,92
45	Sevikar Hct	Olmesartan/Amlodipin/HCT	14,37	27,37	-	3,76
46	Ramipril "Genericon"	Ramipril	14,30	-5,01	118,73	1,40
47	Janumet	Sitagliptin/Metformin	14,25	11,58	-	14,02
48	Xgeva	Denosumab	13,98	29,44	-	12,82
49	Tritace	Ramipril	13,93	-4,86	-25,75	1,95
50	Pantoprazol "Genericon"	Pantoprazol	13,91	2,79	-	4,40

Tab. 3.1.5: Die 50 meistverordneten Arzneimittel nach Tagesdosen-Äquivalenten (äDDD).

HCT: Hydrochlorothiazid

3.2. Generikamarkt

Der Anteil der Generika (im Kontext der Nachfolgeprodukte im EKO im Gesetz als "*wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte*" bezeichnet; mit dieser gesetzlichen Bezeichnung sind auch Biosimilars umfasst) am Gesamtarzneimittelmarkt ist in Österreich im Vergleich zu anderen Ländern niedrig und liegt erst seit 2013 bei über 50% der Verordnungen am ersetzbaren Markt. Die Wahl des Präparates obliegt dem Arzt, die auf Rezept verordnete Spezialität muss von der Apotheke ausgefolgt werden. Eine *aut idem*-Regulierung, wie sie in Deutschland seit 2004 vorgeschrieben ist, existiert nicht, wurde auf politischer Ebene aber wiederholt angedacht. Der hohe Generikaanteil in Deutschland ist auf die *aut idem*-Regulierung zurückzuführen: Ärzte müssen Substanzen statt Arzneispezialitäten verschreiben, die Apotheke hat das günstigste Präparat auszufolgen, wobei die verschiedenen Krankenkassen Rabatte direkt mit den Herstellern und Großhändlern ausverhandeln. In Österreich obliegt die Entscheidung zur Verschreibung von Generika dem Arzt. Tools des Hauptverbandes sollen dabei den Arzt in der ökonomischen Verschreibungspraxis unterstützen (Hervorhebung des preislich günstigsten Präparates im Erstattungskodex, Ökotool-Software).
Der Preis der in den Erstattungskodex aufgenommenen Referenzarzneimittel wird aber von den auf dem Markt befindlichen Generika beeinflusst (siehe oben) – so waren in den letzten Jahren auch Referenzpräparate auf dem Markt, deren Preis unter dem des günstigsten Generikums lagen. Generika spielen eine wesentliche Rolle im Gefüge der Preisbildung auf dem Markt der (grundsätzlich erstattungsfähigen) Medikamente.

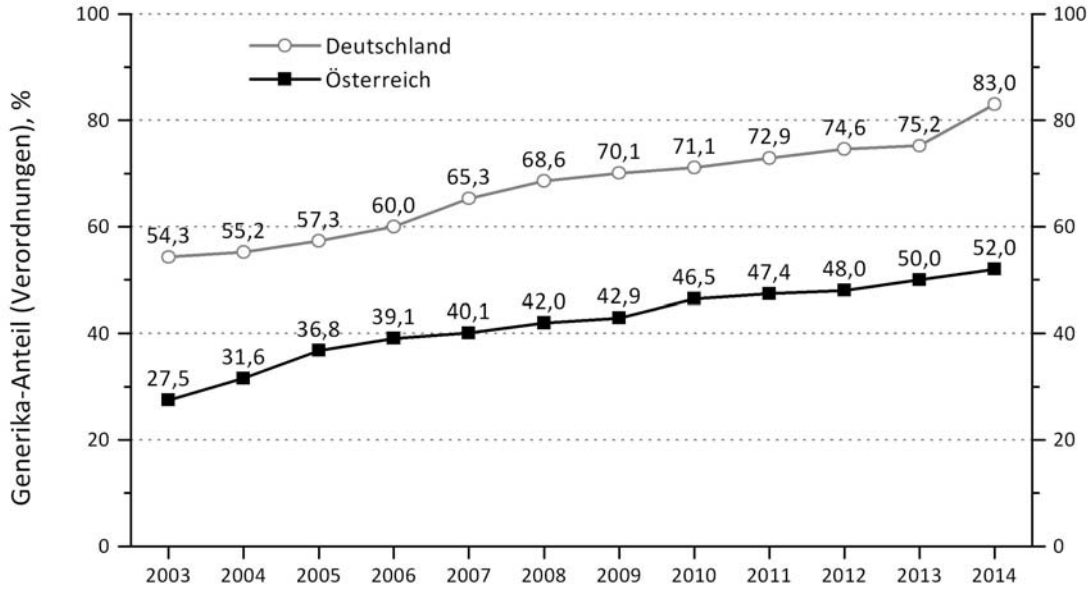

Abb. 3.2.1 Generika-Anteil an den Gesamtverordnungen (Generikafähiger Markt)[9,10].

3.3. Biologicals und Biosimilars

Biologicals sind biotechnologisch bzw. gentechnologisch hergestellte Arzneimittel. Erster Vertreter war das synthetische Humaninsulin, später kamen Impfstoffe und weitere Hormone/ Wachstumsfaktoren dazu (Insulin-Analoga, Wachstumshormon, Erythropoetin, G-CSF), weiters Antikörper, lösliche Rezeptoren und Interferone. Mit den antirheumatischen Substanzen (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) Humira und Enbrel finden sich 2 Biologicals unter den 5 umsatzstärksten Präparaten. Auch Enzympräparate zur Behandlung erblicher Stoffwechselerkrankungen werden gentechnologisch hergestellt.

Nachfolgepräparate nach Patentablauf können im Gegensatz zu Generika keine wirkstoffidenten Produkte sein, da die Herstellung einer exakten Kopie gentechnisch hergestellter Präparate nicht möglich ist[3,6]. Unterschiede sind unter anderem durch verschiedene Konformationen und Glykosilierungsmuster bedingt. Eine Annäherung in Form von „Biosimilars“ ist jedoch möglich. Die Zulassung ist demnach aufwändiger als die Zulassung von Generika. Sie erfolgt über ein zentrales Verfahren der EMA und umfasst neben präklinischen Prüfungen (pharmakologisch-toxikologisch, technisch-pharmazeutisch) klinische Prüfungen mit Vergleich zum Referenzpräparat[2,3,4,5]. Aufgrund der rezenten Zulassung der meisten auf dem Markt befindlichen Biologicals und der aufwändigen Zulassung von Biosimilars ist der Biosimilar-Markt sehr übersichtlich. Durch den Auslauf von Patenten von Biologicals (Rituximab 2013, Trastuzumab 2014, Etanercept 2015, Adalimumab 2018, Darbepoetin 2016) kann Biosimilars eine weitaus größere Bedeutung zukommen[1,6,8].

In Abb. 3.3.1 sind die Verordnungen von Referenzpräparat und Biosimilars am Beispiel von Somatotropin und Filgrastim dargestellt. Das theoretische Einsparpotential, das sich durch konsequente Verordnung dieser Biosimilars erzielbar gewesen wäre, ist in der rechten Kurve dargestellt.

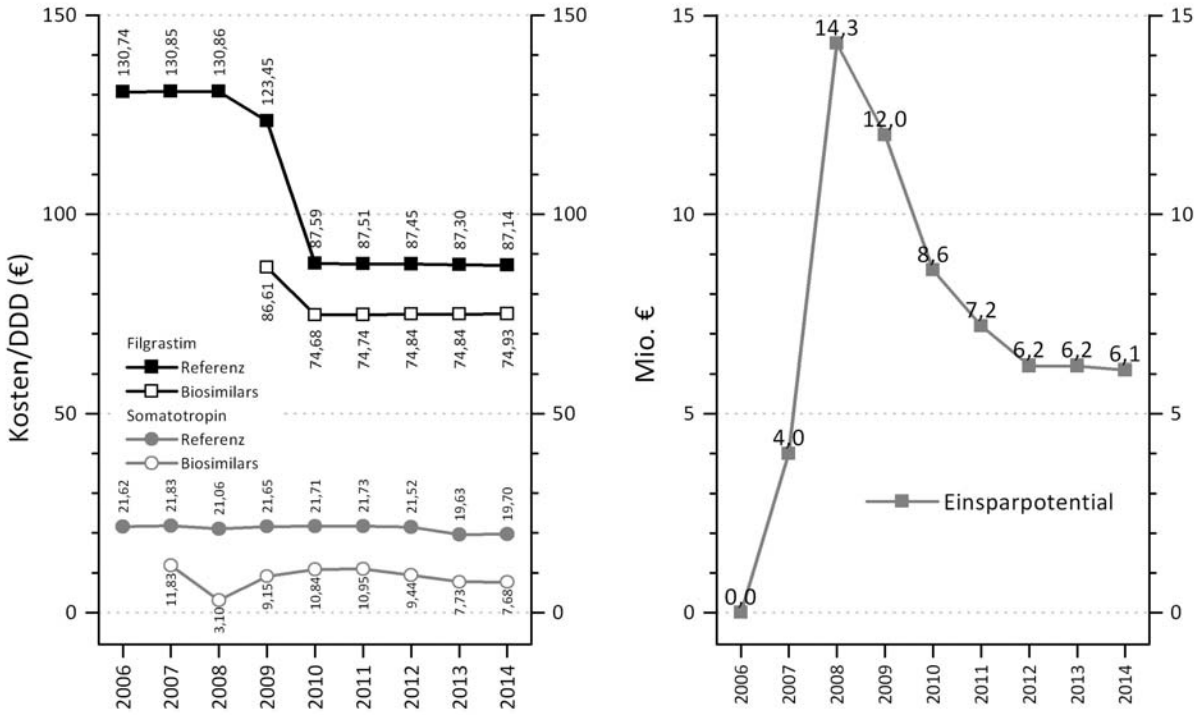

Abb. 3.3.1: Verordnungen von Biosimilars und Einsparpotential am Beispiel von Filgrastim und Somatotropin.

Referenzen

1. Studie der IMS HEALTH im Auftrag des Generikaverbandes (2012), vorgestellt bei einer Pressekonferenz der OEGV, Aug. 2012
2. Entwurf zum Struktur-Änderungsgesetz für die Krankenversicherung und die Organisation der Sozialversicherung – SV-StrÄG, 2008
3. Guideline on Similar Biological Medicinal Products, EMEA, CHMP/437/04, 2005
4. Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). European Medicines Agency, 22. Oktober 2008
5. Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), 2012
6. Informationsunterlage “Biosimilars”, AGES 2010
7. Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars, 09.12.2008, abgerufen von mwww.akdae.de
8. US$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 30.09.2011, abgerufen von www.gabionline.net/
9. Pharmig: Daten und Fakten, Ausgaben 2009-2015, abgerufen von www.pharmig.at
10. Schwabe U, Paffrath D, Arzneiverordnungs-Report 2015, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, ISBN 978-3-662-47185-2

4. Indikationsgruppen

4.1. Übersicht

In dieser Übersicht wurden einzelne ATC-Gruppen zu Indikationsgruppen zusammengefasst, um eine Zuordnung zu den Volkskrankheiten zu ermöglichen. Einzelne Substanzgruppen können für verschiedenen Indikationen verwendet werden, weshalb diese Zuordnungen einen Kompromiss darstellen; die Daten enthalten keine Informationen hinsichtlich der Indikation der Verschreibung.
Durch diese Zuordnung kann jedoch zumindest die Größenordnung der Aufwendungen für Arzneimittel für die Volkskrankheiten abgeschätzt und graphisch dargestellt werden.
Die Gliederung der einzelnen Unterkapitel, in denen die einzelnen Indikationsgruppen abgehandelt werden, folgt im Wesentlichen dieser Auflistung.

Nervensystem	Antiepileptika (N03), Antiparkinsonmittel (N04), Psycholeptika (N05), Psychanaleptika (N06), Andere Mittel für das Nervensystem (N07)
Immunsystem	Immunstimulanzien (L03), Immunsuppressiva (L04), Immunsera und Immunglobuline (J06)
Herz-Kreislaufsystem	Herztherapie (C01), Antihypertonika (C02), Diuretika (C03), Periphere Vasodilatatoren (C04), Vasoprotektoren (C05), Betablocker (C07), Kalziumkanalblocker (C08), Mittel mit Wirkung auf das RAAS (C09)
Infektion	Antibiotika (J01), Antimykotika (J02), Tuberkulostatika (J04), Antivirale Mittel (J05), Parasitenmittel (P), Antimykotika und Antimykotika zur Dermatologischen Anwendung (D01, D06), Gynäkologische Antiinfektiva (G01)
Blut	Antithrombotische Mittel (B01), Antihämorrhagika (B02), Antianämika (B03) und weitere (B05, B06),
Stoffwechsel	Diabetes (A10), Lipidstoffwechsel (C10), Harnsäurestoffwechsel (M04)
Tumortherapie	Antineoplastische Mittel (L01), endokrine Therapie (L02)
Respirationstrakt	Rhinologika (R01), Hals- und Rachentherapeutika (R02), Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (R03), Brusteinreibungen und andere Inhalate (R04), Husten- und Erkältungspräparate (R05), Antihistaminika zur systemischen Anwendung (R06), Andere Mittel für den Respirationstrakt (R07)
Magen-Darm	Stomatologika (A01), Mittel bei säurebedingten Erkrankungen (A02), Mittel bei funktionellen GI-Störungen (A03), Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit (A04),Gallen- und Lebertherapie (A05), Laxantien (A06), Antidiarrhoika und Intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva (A07), Antiadiposita (A08), Digestiva (A09)
Schmerz	Analgetika (N02), Antiphlogistika und Antirheumatika (M01), topische Antirheumatika(M02),
Knochen	Kalziumhomöostase (H05), Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen (M05), Vitamin D und Analoga (A11CC), Kalzium (A12A), Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (G03XC)

Tab. 4.1.1: Zuordnungen der einzelnen ATC-Gruppen zu Indikationsgruppen.

Rang	Indikationsgruppe	Kosten			Verordnungen		
		2014 Mio. €	Änderung (%) zu 2013	Änderung (%) zu 2006	2014 Mio	Änderung (%) zu 2013	Änderung (%) zu 2006
1	**Nervensystem**	414,12	0,20	35,19	16,98	2,80	37,11
2	**Immunsystem**	414,10	8,54	132,68	0,79	3,38	40,51
3	**Herz-Kreislaufsystem**	340,93	-1,93	-5,06	29,21	0,06	2,66
4	**Infektion**	227,96	34,63	70,29	6,84	-3,07	-5,04
5	**Blut**	220,08	14,99	48,10	4,77	8,81	65,31
6	**Stoffwechsel**	218,53	5,30	30,77	10,9	3,11	26,3
7	**Tumor**	200,79	9,13	120,97	0,67	2,63	33,42
8	**Respirationstrakt**	163,75	-0,51	31,89	6,88	-3,60	7,63
9	**Magen/Darm**	128,26	-0,55	-35,79	12,49	-0,49	3,11
10	**Schmerz**	107,79	2,08	7,02	10,93	2,66	23,15
11	**Knochen**	65,34	0,13	-17,81	3,01	4,42	17,37

Tab. 4.1.2: Kosten und Verordnungen (nach Packungen) der Indikationsgruppen, nach Kosten geordnet.

Die Kosten bei Arzneimitteln für das Nervensystem sind bis 2011 kontinuierlich gestiegen. Neben den erhöhten Verordnungszahlen waren in erster Linie hochpreisige neue Arzneimittel dafür verantwortlich. Seit 2011 sinken die Kosten bei weiter steigenden Verordnungen, was durch die Verfügbarkeit von Generika bedingt ist. Bei den Herz-Kreislauf-Medikamenten und den Magen-Darm-Medikamenten sind Kosten und Verordnungszahlen rückläufig; der Rückgang der Verordnungen ist dadurch mitbedingt, dass aufgrund der Verfügbarkeit von Generika die Kosten zahlreicher Arzneimittel unter die Rezeptgebühr gefallen sind und diese Arzneimittel daher auf Privatrezept abgegeben werden. Die Kostensteigerungen bei Tumortherapie und Immunsystem sind in erster Linie durch neue, hochpreisige Substanzen zurückzuführen. Die sprunghafte Kostensteigerung bei den Arzneimitteln zu Therapie von Infektionskrankheiten seit 2013 ist auf eine einzelne extrem hochpreisige Substanz zurückzuführen. Der Kostenanstieg bei „Blut“ ist durch die direkten oralen Antikoagulantien bedingt.

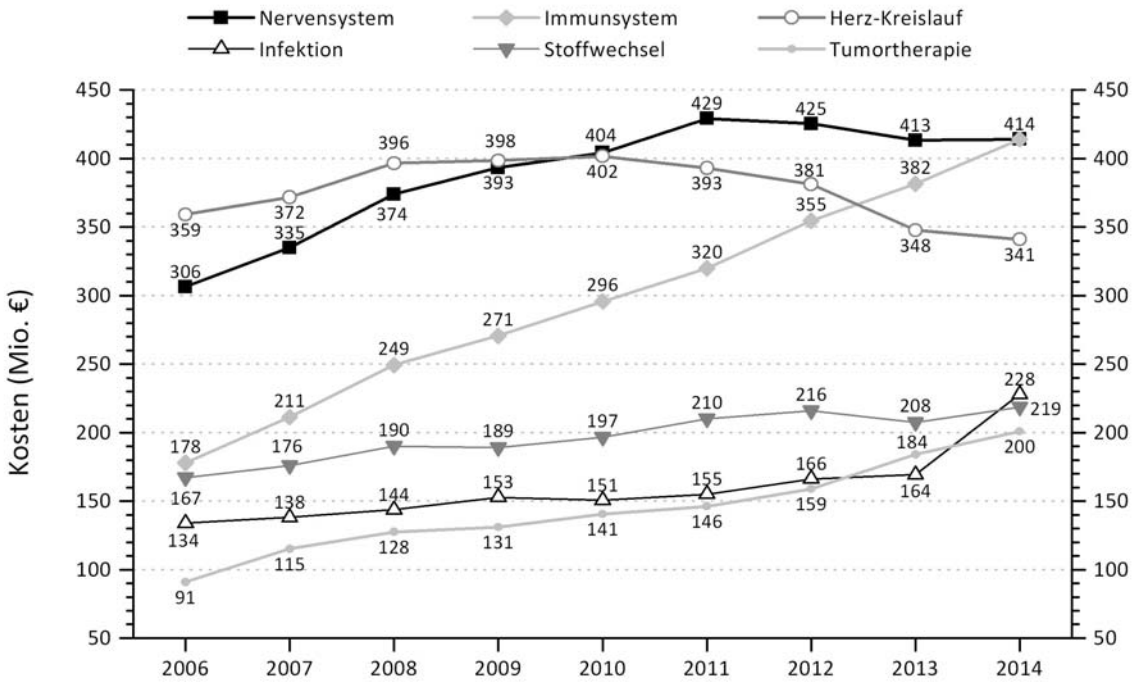

Abb. 4.1.1: Kostenentwicklungen umsatzstarker Indikationsgruppen.

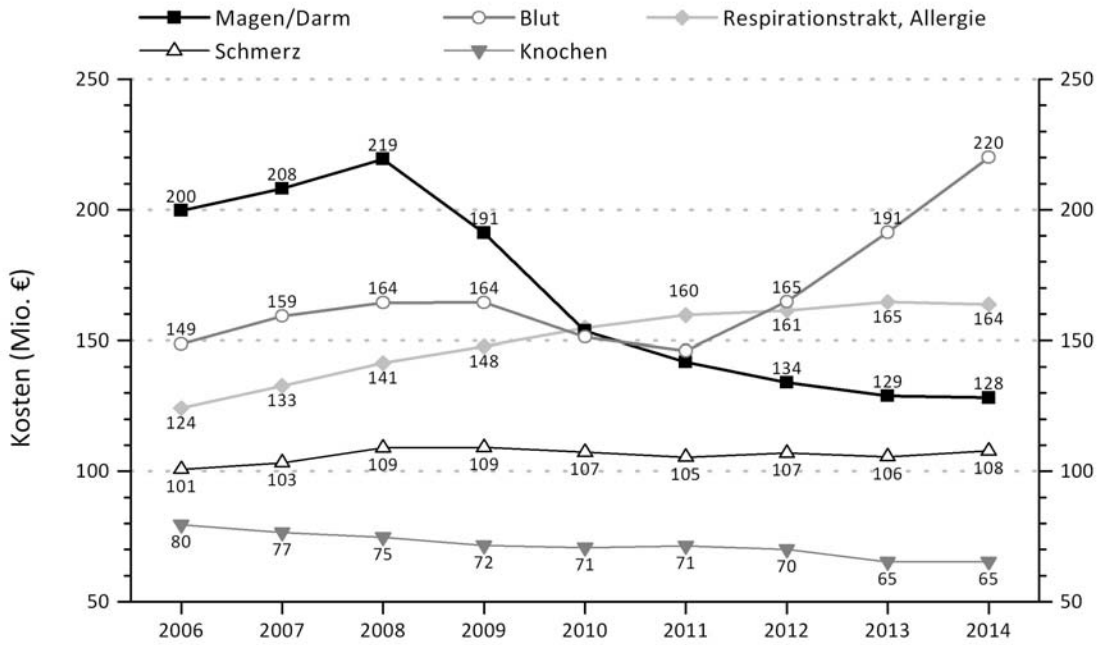

Abb. 4.1.2: Kostenentwicklungen weiterer umsatzstarker Indikationsgruppen.

4.2. Arzneimittel mit Wirkung auf das Nervensystem

Dieses Kapitel enthält Arzneimittel zur Therapie von Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Antiepileptika, Parkinsonmittel, Neuroleptika/Antipsychotika, Antidepressiva und Antidementiva) sowie Benzodiazepine und Arzneimittel zur Therapie von Suchterkrankungen. Die Reihenfolge der Kapitel richtet sich nach der Einstufung im ATC-System, lediglich die Benzodiazepine und Analoga (in den ATC-Gruppen N05B und N05C vertreten) sind in einem Unterkapitel zusammengefasst. Nicht enthalten ist die ATC-Gruppe N01 (Anästhetika). Die ATC-Gruppe N02 (Analgetika: Opiate und „andere Analgetika und Antipyretika“ sowie Migränemittel) wird im Kapitel „Schmerztherapie“ behandelt.

Arzneimittel mit Wirkung auf das Nervensystem stellen mit 414,12 Mio. € die kostenintensivste Indikationsgruppe dar, nach definierten Tagesdosen halten sie mit über 400 Mio. Tagesdosen (also über einer Million Dosen pro Tag) und steigender Tendenz die erste Stelle noch vor den Arzneimitteln zur Therapie der Herz-Kreislauferkrankungen ein. Viele neue hochpreisige Arzneimittel drängen auf diesen lukrativen Wachstumsmarkt und führen zu einer Verteuerung der durchschnittlichen Therapiekosten.

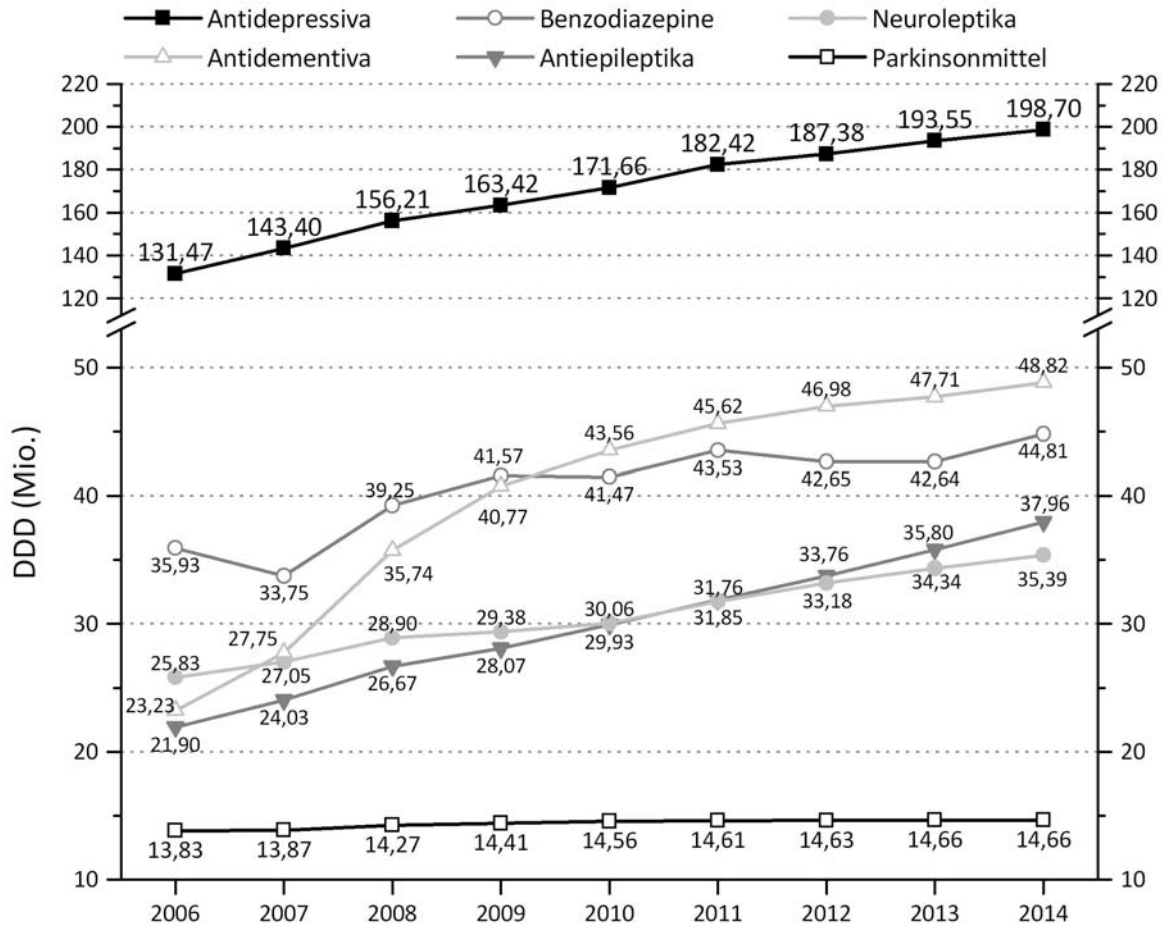

Abb. 4.2.1: Verordnungen der wichtigsten Arzneimittelgruppen mit Hauptwirkung auf ZNS.

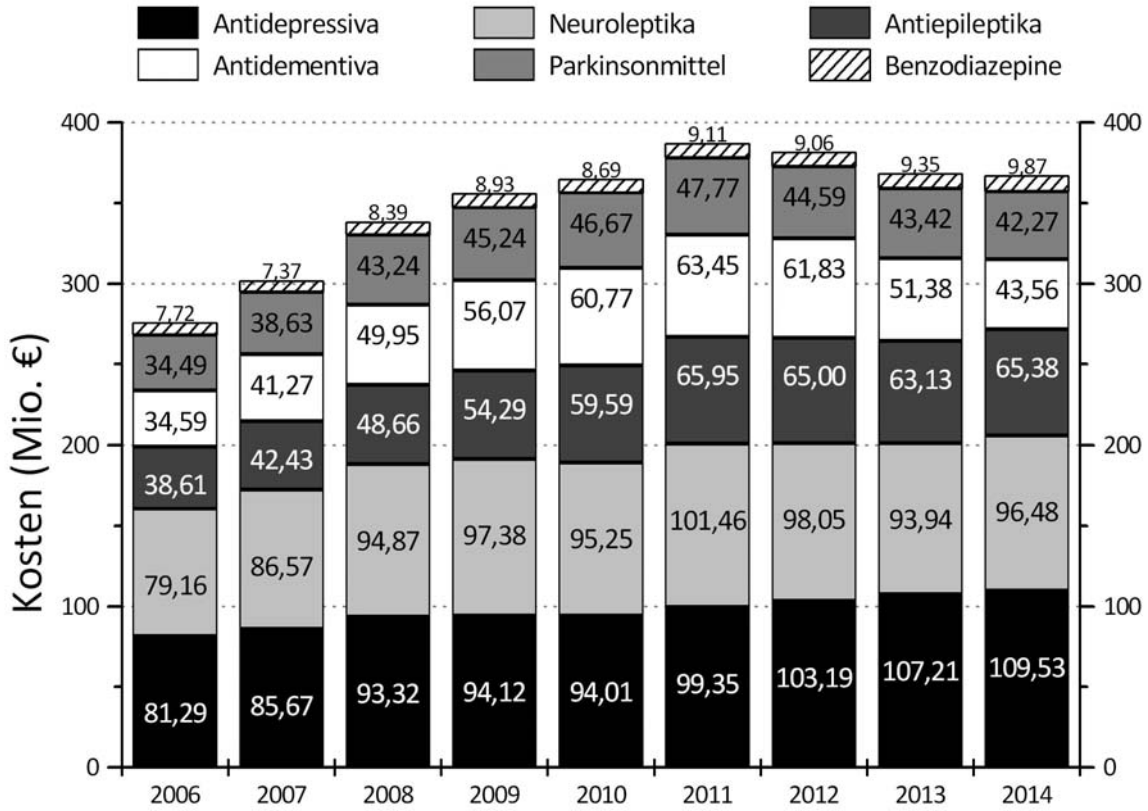

Abb. 4.2.2: Kosten der wichtigsten Arzneimittelgruppen mit Hauptwirkung auf das ZNS.

4.2.1. Antiepileptika

Arzneimittel zur Behandlung der Epilepsien werden in „neue“ und „alte“ Substanzen (Primidon, Phenytoin, Ethosuximid, Carbamazepin, Valproinsäue, Sultiam) unterteilt, dazu kommen Benzodiazepine (Clonazepam). 2014 wurden etwa dreimal so viele Dosen der „neuen“ Antiepileptika wie der „alten“ Antiepileptika verschrieben. Die Verfügbarkeit der „neuen“ Antiepileptika hat zu stark steigenden Verordnungszahlen geführt. Das Preisniveau bewegte sich dabei konstant auf dem etwa 4- bis 5-fachen der „alten“ Substanzen. Die Verfügbarkeit und zunehmende Verordnung von Generika haben geringfügige Reduktion der Kosten/DDD bewirkt und letztlich gleichbleibenden Kosten trotz erhöhter Verordnungszahlen. Grundsätzlich ist aus Kostengründen die Verwendung von Generika empfohlen, wobei die Neu- und Dauereinstellung als unproblematisch anzusehen ist; Präparatewechsel sollen vermieden werden[10,26]. Da die Mehrzahl der Patienten einer lebenslangen Therapie bedarf, sollen Substanzen mit geringem Interaktionspotential ausgewählt werden; dabei ist zu berücksichtigen, dass zusätzlich zur Epilepsie im Laufe der Jahre weitere Erkrankungen hinzukommen können, die einer Pharmakotherapie bedürfen[10]. Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure, Primidon und Sultiam besitzen ein vergleichsweise höheres Interaktionspotential[1,10,17,26].

Die *International League against Epilepsy* (ILAE) beschreibt den Evidenzgrad der Epilepsietherapie wie folgt: „Noch immer herrscht ein alarmierender Mangel an hochwertigen randomisiert-kontrollierten klinischen Studien, besonders bei generalisierter Epilepsie und bei kindlichen Epilepsien“.[17]

Die Nomenklatur der Epilepsien wurde in den letzten Jahren mehrfach geändert, wobei hier die Nomenklatur mit Stand 2014 wiedergegeben wird[10,17].

Bei generalisierten Epilepsien und unklassifizierbaren Epilepsien gelten in den Guidelines der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)[10] und des britischen *National Institute for Clinical Excellence* (NICE)[26] Valproinsäure (Valproat) und Topiramat (schlechter verträglich als Valproinsäure) als Mittel der ersten Wahl, wobei bei Valproinsäure das teratogene Potential zu berücksichtigen ist[8,12,19,29,31]. Laut einer Sicherheitsinformation des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen[3], basierend auf einer Sicherheitswarnung des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)[2] der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA, sollte Valproat Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen nur verschrieben werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden; Lamotrigin und Levetiracetam sind in diesem Fall geeignete Alternativen. In Frankreich hat die großzügige Verordnung von Valproinsäure und die dadurch resultierten geschätzten 40.000 mit Fehlbildungen geborenen Kindern zu einem Arzneimittelskandal geführt[6]; die französische Regierung hat 2016 50 Mio. € für Entschädigungszahlungen zur Verfügung gestellt[2].

Bei fokalen Anfällen empfehlen die Leitlinien der DGN[10] Lamotrigin und Levetiracetam als Mittel der ersten Wahl; beide Substanzen sind mittlerweile generisch verfügbar. Cochrane[20,23] und NICE[26] empfehlen auch Carbamazepin.

Etwa die Hälfte aller Epilepsie-Patienten mit einem Erstanfall im Erwachsenenalter spricht auf die Ersttherapie nicht entsprechend an; in diesem Fall soll auf eine andere Substanz umgestiegen werden, wobei in 20% der Fälle Anfallsfreiheit erreicht werden kann[1,10,26]. Eine zusätzliche Gabe eines weiteren (neuen) Antikonvulsivums soll nur dann in Betracht gezogen werden, wenn unter der Ersttherapie ein nur teilweises Ansprechen zu erreichen ist; die Erfolgsrate kann dann um etwa 10% erhöht werden. Aufgrund seines geringen Interaktionspotentials scheint Levetiracetam als Kombinationspartner besonders geeignet[10,23].

Ethosuximid und Valproinsäure sind bei Absence-Epilepsien des Schulalters gut geeignet, wobei Valproinsäure ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil besitzt[23]

Lacosamid, Eslicarbazepin und Retigabin sind zur Zusatztherapie von Epilepsien mit fokalen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zugelassen, Zonisamid ist auch als Monotherapie bei fokalen Anfällen bei Erwachsenen zugelassen[7,15,20,21]. Felbamat ist als Monotherapie beim Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen[18].

Die Kupierung von Anfällen und prolongierten Anfällen sowie das Unterbrechen eines Status epilepticus erfolgt mit Benzodiazepinen (Midazolam, Diazepam, Lorazepam und Clonazepam). Nur Clonazepam ist unter den Antiepileptika eingeordnet, die anderen Substanzen werden im Kapitel „Benzodiazepine" abgehandelt. Schwere Anfallsgeschehen können eine Unterbrechung mit Narkotika (Propofol, Thiopental) erfordern[10,17].

Antiepileptika werden auch in der Therapie neuropathischer Schmerzen verordnet, wobei die Cochrane Society nur für Gabapentin und Pregabalin eine positive Evidence in einigen Schmerz-Szenarien (Diabetische Neuropathie, post-herpetische Neuralgie, zentraler neuropathischer Schmerz) und bei der Fibromyalgie ermitteln konnte[24,32].

Im Jahre 2008 warnte die FDA vor gesteigerter Suizidalität unter Antiepileptika (analysiert wurden 199 Studien zu Carbamazepin, Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Tiagabin, Topiramat, Valproat, und Zonisamid), die Fachinformation zu den betroffenen Präparaten wurde entsprechend angepasst[4,14].

Es gibt auch Hinweise über den Missbrauch und Abhängigkeit von Pregabalin, auch von Leberschäden und hämatologischen Störungen wird berichtet (gleiches gilt für Gabapentin)[24,28].

Rufinamid stellt zwar grundsätzlich einen innovativen Ansatz in der Therapie des Lennox-Gastaut-Syndrom dar, doch liegen nur Daten aus Kurzzeitstudien hinsichtlich klinischer Effektivität vor; es gibt jedoch keine ausreichenden Daten zum eigentlichen Therapieziel Lebensqualität, ebenso fehlen Vergleichsdaten mit anderen Präparaten und Langzeitdaten[18].

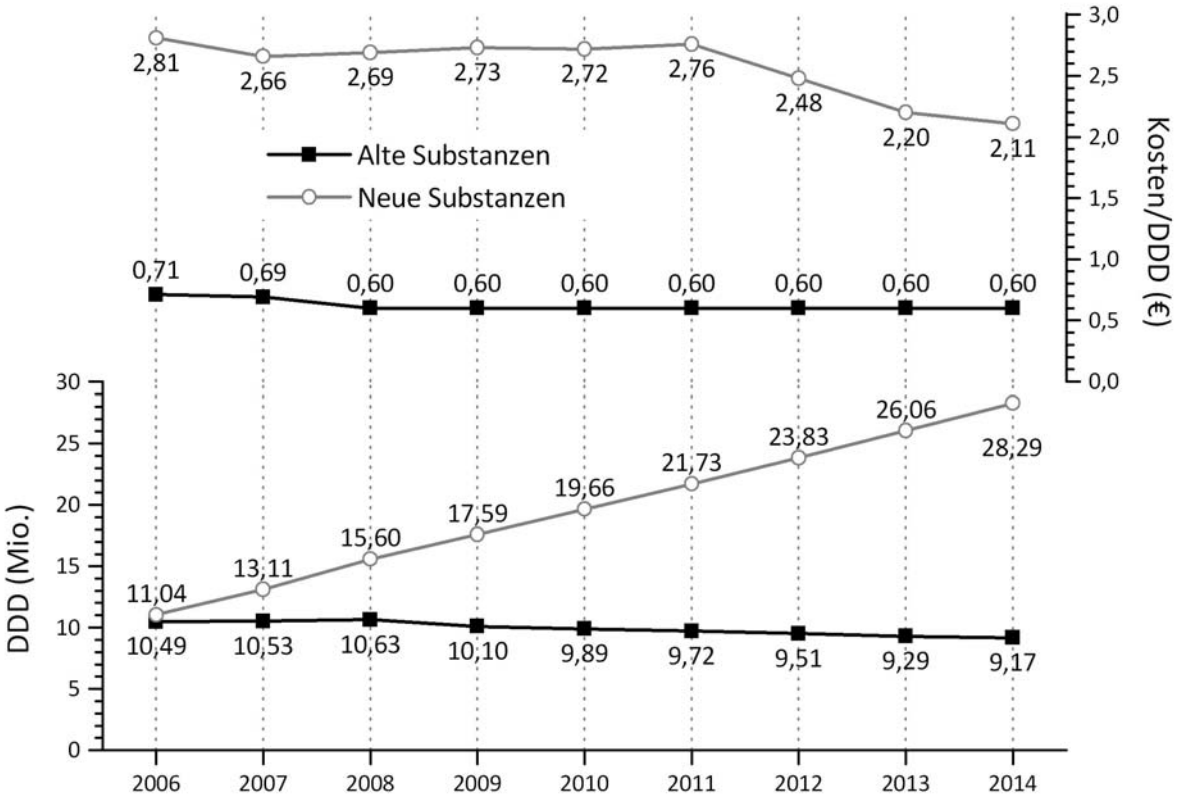

Abb. 4.2.3: Kosten und Verordnungen von „neuen“ und „alten“ Antiepileptika

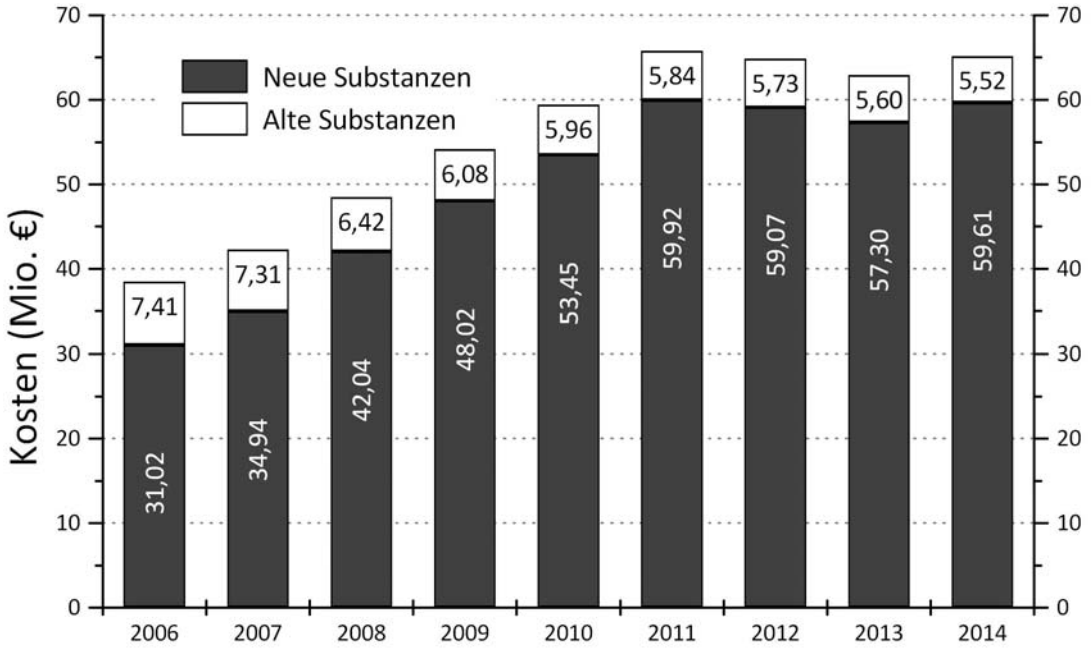

Abb. 4.2.4: Kostenentwicklung der Antiepileptika (ohne Benzodiazepine).

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/DDD (€)	Veränderung. zu 2013 (%)
Primidon*	Mysoline	400.000	1,2	453.000	1,13	0,0
Phenytoin*	Epilan-D	279.000	27,4	48.000	0,17	27,6
Ethosuximid*	Petinimid	87.000	8,2	77.000	0,88	2,8
Clonazepam[+]	Rivotril "Roche"	503.000	10,6	248.000	0,49	0,0
Carbamazepin*	Tegretol	1.939.000	-5,9	1.188.000	0,61	0,0
	Neurotop	1.905.000	-5,4	1.088.000	0,57	-0,1
Oxcarbazepin	Trileptal	1.574.000	-5,5	1.755.000	1,11	0,6
Rufinamid	Inovelon	70.000	4,1	587.000	8,43	0,3
Eslicarbazepin	Zebinix	58.000	-5,4	425.000	7,29	0,0
Valproinsäure*	Depakine	3.076.000	1,8	1.376.000	0,45	0,0
	Convulex	1.373.000	-1,3	938.000	0,68	-1,1
Vigabatrin	Sabril	50.000	3,8	173.000	3,48	0,2
Tiagabin	Gabitril	2.000	-73,7	6.000	3,70	-0,5
Sultiam*	Ospolot	107.000	6,2	347.000	3,24	0,0
Lamotrigin	Lamictal	2.834.000	0,4	6.603.000	2,33	-0,2
	Lamotrigin "Genericon"	554.000	7,6	1.237.000	2,23	-0,4
	Lamotrigin "1A Pharma"	356.000	15,1	819.000	2,30	-0,2
	Lamotrigin "Ratiopharm"	332.000	2,6	749.000	2,25	0,2
	Gerolamic	238.000	9,1	554.000	2,33	-0,8
	Lamotrigin "Sandoz"	142.000	7,5	317.000	2,23	-0,1
	Lamotrigin "Hexal"	121.000	0,0	272.000	2,25	-0,3
	Lamotrigin "Stada"	70.000	32,2	160.000	2,29	0,0
	Lamotrigin "Allen"	53.000	-8,6	122.000	2,32	0,1
Felbamat	Taloxa	14.000	3,1	122.000	8,46	0,2
Topiramat	Topiramat "1A Pharma"	184.000	7,5	216.000	1,17	0,4
	Topiramat "Ratiopharm"	170.000	-2,0	203.000	1,19	-0,3
	Topiramat "Sandoz"	130.000	0,7	154.000	1,18	0,0
	Topilex	130.000	1,3	160.000	1,23	-0,3
	Topiramat "Stada"	65.000	0,4	74.000	1,14	0,4
	Topamax	63.000	-21,4	279.000	4,41	3,3
	Topiramat "Bluefish"	48.000	17,2	57.000	1,18	-1,7
Gabapentin	Neurontin	2.789.000	2,1	6.074.000	2,18	0,7
	Gabapentin "Ratiopharm"	1.649.000	4,4	2.912.000	1,77	-1,4
	Gabapentin "Genericon"	626.000	25,4	1.329.000	2,12	0,5
	Gabapentin "1A Pharma"	401.000	39,0	854.000	2,13	0,1
	Gabapentin "Pfizer"	274.000	47,3	371.000	1,35	-1,7
	Gabapentin "Hexal"	202.000	16,3	678.000	3,35	4,0
	Gabapentin "Torrex"	172.000	-15,0	411.000	2,39	0,4
	Gabapentin "Arcana"	126.000	4,8	265.000	2,11	0,6
	Gabatal	61.000	31,9	107.000	1,76	4,3
	Gabapentin "Actavis"	34.000	-57,9	67.000	1,94	-6,5
	Gabapentin "Ranbaxy"	25.000	-18,4	52.000	2,10	2,5
Levetiracetam	Levetiracetam "Ucb"	1.809.000	143,2	1.546.000	0,85	0,0
	Levetiracetam "Genericon"	1.210.000	72,3	1.279.000	1,06	-8,0
	Levebon	1.147.000	110,0	1.206.000	1,05	-11,4
	Levetiracetam "Ratiopharm"	1.097.000	32,6	1.133.000	1,03	-11,4
	Levetiracetam "1A Pharma"	487.000	73,8	560.000	1,15	-1,7
	Levetiracetam "Sandoz"	421.000	56,1	484.000	1,15	-3,1
	Levetiracetam "Actavis"	374.000	47,5	415.000	1,11	-7,2
	Keppra	354.000	-86,7	866.000	2,45	16,9
	Levetiracetam "Easypharm"	189.000	82,0	206.000	1,09	-7,6
	Levetiracetam "Accord"	184.000	98,4	209.000	1,13	-3,2
	Levetiracetam "Krka"	168.000	9,8	210.000	1,25	0,0
	Levetiracetam "Bluefish"	107.000	125,9	121.000	1,12	-3,3
	Levetiracetam "Stada"	98.000	-20,1	85.000	0,87	-22,9
	Levetiracetam "G.L."	69.000	119,2	69.000	1,01	-9,2
	Eprilexan	3.000	95,2	4.000	1,16	-3,7
Zonisamid	Zonegran	350.000	0,2	1.309.000	3,74	-0,5
Pregabalin	Lyrica	5.720.000	14,1	16.564.000	2,90	0,0
Lacosamid	Vimpat	757.000	20,3	4.039.000	5,34	0,1
Retigabin	Trobalt	8.000	-55,7	43.000	5,10	-1,8
Perampanel	Fycompa	117.000	78,4	1.105.000	9,41	-4,8
Summe		**37.960.000**	**6,0**	**65.379.000**	**1,72**	**-2,3**

Tab. 4.2.1: Verordnungen von Antiepileptika, 2014.

* „Alte“ Substanz, [+]Benzodiazepin

Einsparpotential

Die Leitlinien relevanter Fachgesellschaften heben die Bedeutung kosteneffektiver Verordnung hervor, weisen aber gleichzeitig darauf hin, dass eine Umstellung von Präparaten problematisch sein kann und Folgekosten einer durch Umstellung bewirkten Wirkfluktuation Einsparversuche zunichtemachen können[10,17,26]. Es wird daher empfohlen, bereits bei Therapiebeginn ein preisgünstiges Präparat auszuwählen und dabei zu bleiben. Die Verfügbarkeit von Generika hat zu einer Kostensenkung insbesondere bei Levetiracetam geführt. Preisgünstigstes und meistverordnetes Levetiractem-Präparat nach DDD war 2014 Levetiracetam „Ucb“, das vom selben Hersteller stammt wie das Referenzarzneimittel Keppra. Die Generikaquote bei Levetiracteam betrug 95,42%, bei Gabapentin immerhin noch 56%, und dies trotz der oben beschriebenen Umstellungs-Problematik. Zur Errechnung eines für 2014 theoretisch erreichbaren Einsparpotentials wurden die verordneten Tagesdosen (DDDs) umsatzstarker Präparate (Carbamazepin, Lamotrigin, Topiramat, Gabapentin, Levetiracetam) mit den im Jahr 2014 günstigsten DDD-Kosten (siehe Tab. 4.2.1.) multipliziert und das Ergebnis in Relation zu den tatsächlichen Kosten gesetzt. Aufgrund der bereits relativ kosteneffizienten Verordnungssituation lässt sich dadurch ein Einsparpotential von gerade etwa 10% errechnen. Ein weiteres theoretisches Einsparpotential bietet das Ersetzen von teuren Substanzen durch günstigere mit ähnlicher klinischer Effektivität, basierend auf Substanzempfehlungen von Guidelines, Bewertungen der Cochrane-Library und Ergebnissen aus klinischen Vergleichsstudien. So ist Pregabalin hinsichtlich seiner Effektivität bei neuropathischen Schmerzen[15,24,25,32], aber auch z.B. in der add-on Therapie fokaler Epilepsien[1,21] mit z.B. Gabapentin vergleichbar, das Ersetzen durch das preisgünstigste Gabapentin-Präparat wäre möglich, wodurch sich ein Einsparpotential von fast 9 Mio. € errechnen würde. Rufinamid könnte durch Topiramat ersetzt werden (basierend auf der Bewertung der Cochrane Collaboration[1]), ebenso Eslicarbazepin durch Levetiracetam basierend auf der Bewertung der Substanzen in den Guidelines von NICE[26] und DGN[11] sowie Bewertungen der Cochrane Collaboration[7], ebenso ist eine Ersetzung durch Carbamazepin möglich. Aufgrund der niedrigen Verordnungszahlen lässt sich jedoch kein relevantes zusätzliches Einsparpotential errechnen.
Untenstehende Tabelle stellt das Einsparpotential basierend auf der Wahl preisgünstiger Präparate ohne Ersetzungen von Substanzen dar.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Carbamazepin	2.276.000	3.845.000	63.000	2,77	Preisgünstigstes Präparat
Valproinsäure	2.313.000	4.450.000	320.000	13,82	Preisgünstigstes Präparat
Lamotrigin	10.833.000	4.700.000	309.000	2,86	Preisgünstigstes Präparat
Topiramat	1.143.000	791.000	234.000	20,46	Preisgünstigstes Präparat
Gabapentin	13.120.000	6.359.000	4.474.000	34,10	Preisgünstigstes Präparat
Levetiracetam	8.392.000	7.717.000	1.765.000	21,03	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**65.379.000**	**37.960.000**	**7.165.000**	**10,96**	

Tab. 4.2.2: Einsparpotential ausgewählter Antiepileptika

Referenzen

1. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 15
2. Assemblée nationale, XIVe législature, Session ordinaire de 2016-2017, Compte rendu intégral, Deuxième séance du mardi 15 novembre 2016 ; abgerufen von www.assemblee-nationale.fr/14/cri/2016-2017/20170046.asp am 23.3.2017
3. BASG: Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über das Risiko für Anomalien bei Neugeborenen bei der Anwendung von Valproinsäure, 16.12.2014
4. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG): Betreff: „Antiepileptika“ – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen, 15.9.2008
5. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Sicherheitsinformationen, erstellt am 16.10.2014. Anwendung von Valproat in der Schwangerschaft, abgerufen von www.basg.at am 20.3.2017
6. Casassus B.: France steps up warning measures for valproate drugs. Lancet. 2016 Mar 19;387(10024):1148.
7. Chang XC, Yuan H, Wang Y, Xu HQ, Zheng RY.: Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;(12):CD008907.
8. Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J.: Teratogenicity of valproic acid.; J Pediatr. 1980 Aug;97(2):332-3.
9. Eisenberg E, River Y, Shifrin A, Krivoy N: Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. Drugs 67, 2007: 1265-1289.
10. Elger C. E., Berkenfeld R. et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. abgerufen von www.dgn.org/leitlinien am 28.12.2017
11. Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen zu Pregabalin, Stand Febr. 2014, abgerufen von www.adrreports.eu
12. Fachinformation Depakine 300 mg-Filmtabletten, abgerufen am 20.3.2017 von pharmazie.com
13. FDA Alert vom 31. Jan. 2008: abgerufen von www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP /antiepilepticsHCP.htm
14. Finnerup NB, Sindrup SH, Iensen TS: The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. Pain 150: 573-581, 2010
15. French J, Glue P, Friedman D, Almas M, Yardi N, Knapp L, Pitman V, Posner HB.: Adjunctive pregabalin vs gabapentin for focal seizures: Interpretation of comparative outcomes. Neurology. 2016 Sep 20;87(12):1242-9.
16. Fuzier R, Serres I, Guitton E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL; French Network of Pharmacovigilance Centres: Adverse drug reactions to gabapentin and pregabalin: a review of the French pharmacovigilance database, Drug Saf. 2013 Jan;36(1):55-62.
17. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T; ILAE Subcommission on AED Guidelines.: Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013 Mar;54(3):551-63.
18. Hancock EC, Cross JH.: Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;(2):CD003277.
19. Hauser WA.: Antiepileptic drugs in pregnancy: refinement of risk estimates. Lancet Neurol. 2011 Jul;10(7):592-3.
20. Koch MW, Polman SK: Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD006453.
21. Marson AG, Al-Kharusi AM et al., on behalf of the SANAD Study group: The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet 369: 1000-1015, 2007.
22. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty I, Eaton B, Gamble C, Goulding PI, Howell SIL, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach IP, Nicolaides P, Roberts R, Shackley P, Shen I, Smith DS, Smith PEM, Tudor Smith C, Vanoli A, Williamson PR, on behalf of the SANAD Study group: The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. Lancet 369, 20071016-1026., 2007
23. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG.: Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;(9):CD001901.
24. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD007076.
25. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA: Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic periplıeral neuropathy pain. Arch Intern Med 159: 1931-1937, 1999.
26. National Institute for Clinical Excellence (NICE): The epilpsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline [CG137] Published date: January 2012. abgerufen von www.nice.org.uk/
27. Presseaussendung der Europäischen Arzneimittelagentur (10.10.2014): Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung und Pharmakovigilanz (PRAC) im Rahmen des europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG bezüglich der Anwendung von Valproat in der Schwangerschaft. Abgerufen von www.ema.europa.eu/ema.
28. Spence D: Bad medicine: gabapentin and pregabalin, BMJ 2013; 347: 6747,
29. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F; EURAP Study Group.: Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. Neurology. 2015 Sep 8;85(10):866-72.
30. Tomson T, Battino D, Perucca E.: Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. Lancet Neurol. 2015 Dec 3.
31. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, Kälviäinen R, Trinka E.: Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. Epilepsia. 2015 Jul;56(7):1006-19
32. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, Lunn MP, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 11;(11):CD010567.

4.2.2. Antiparkinsonmittel

Die wichtigste Säule der Pharmakotherapie des Morbus Parkinson stellt L-Dopa in fixer Kombination mit peripheren Dopa-Decarboxylasehemmern dar[34,35]. Letztere verhindern den Abbau von DOPA vor der Aufnahme über die Blut-Hirnschranke (die Decarboxylasehemmer selbst sind nicht ZNS-gängig) und damit die Nebenwirkungen, die DOPA-Abbauprodukte außerhalb des ZNS verursachen wie z.B. Übelkeit. Als Decarboxylasehemmer werden Benserazid und Carbidopa eingesetzt. Nach mehrjähriger Einnahme von L-Dopa kommt es jedoch zu eingeschränkter Wirkung und Veränderung der Pharmakokinetik (Wirkfluktuationen, *on-off*-Kinetik) mit Dyskinesien (bis zu 50% der Patienten nach 5 Jahren)[15,16]. Das Auftreten dieser Phänomene kann durch Dosisreduktion und adjuvante Therapie mit Dopamin-Agonisten hinausgezögert werden. Ein Hinauszögern der DOPA-Therapie ist jedoch nicht sinnvoll, da die Progression der Erkrankung nur durch einen frühzeitigen Einsatz von L-Dopa verlangsamt werden kann[9,17,18,27,34,35]. Von den Dopaminrezeptoragonisten Pramipexol und Ropinirol sind Generika verfügbar[24,30,10], zusätzlich ist mit Rotigotin ein transdermales Präparat gelistet – dies ermöglicht eine einmal tägliche Applikation, scheint aber hinsichtlich seiner Wirkung dem Ropinirol nicht überlegen zu sein[2,8,11]. Die älteren Substanzen (Ergotaminderivate) sind aufgrund ihres Nebenwirkungspotentials besonders bei Langzeitanwendung sukzessive vom Markt verschwunden.

Als weitere Ergänzung, besonders beim Auftreten von Dyskinesien nach langjähriger Therapie mit DOPA, können Amantadin und COMT-Hemmer eingesetzt werden. Die COMT-Hemmer (Entacapon, Tolcapon) hemmen den DOPA-Abbau durch die Catechyl-O-Methyltransferase (COMT) und erhöhen dadurch die Bioverfügbarkeit von DOPA. Dies führt zur Reduktion motorischer Komplikationen der Levodopa-Therapie[6]. Auf Tolcapon traten nach überstürzter Markteinführung 1997 zahlreiche Todesfälle durch Leberversagen auf, weshalb es bald wieder vom Markt genommen wurde. Mit erweiterten Kontraindikationen ist es seit 2004 wieder zugelassen[7], konnte aber keine hohen Verordnungszahlen erreichen. Entacapon ist aufgrund seiner niedrigen Lipophilie nicht ZNS-gängig und führt auch nicht zu Leberschäden[3]. Das Dreifachkombinationspräparat Stalevo zeigt stark steigende Verordnungszahlen, hinsichtlich der Verhinderung motorischer Fluktuationen scheint keine Überlegenheit zur L-Dopa vorzuliegen[29].

MAO-B-Hemmer hemmen den Abbau von Dopamin durch die Monoamin-Oxydase B im ZNS und erhöhen dadurch die Bioverfügbarkeit von Dopamin im synaptischen Spalt. Das vor etwa 25 Jahren eingeführte Selegilin vermindert motorische Fluktuationen und Funktionsstörungen ohne wesentliche Nebenwirkung[16,30]. Ursprünglich geäußerte Bedenken, das Präparat könnte eine erhöhte Mortalität bedingen[16], konnten in Langzeitstudien widerlegt werden[14,18], führten jedoch zu einem starken Rückgang der Verordnungen. Rasagilin zeigt eine weiter erhöhte Affinität zu MAO-B gegenüber MAO-A[4], wurde allerdings nicht gegen Selegilin, sondern nur gegen Placebo getestet, weshalb keine Aussagen zur Überlegenheit z.B. hinsichtlich motorischen Fluktuationen gegenüber Selegilin getroffen werden können[22,23,25,32,33]. Auch eine neuroprotektive Wirkung konnte nicht bestätigt werden[1,21]. Im Vergleich zu L-Dopa und Dopaminagonisten zeigen MAO-B-Hemmer weniger Effekte auf die Symptomatik, können aber motorische Fluktuationen reduzieren im Vergleich zur initialen Dopa-Therapie, wobei die Daten nicht ausreichen, um verlässliche Schlüsse zu ziehen[32].

Amantadin erhöht die synaptische Bioverfügbarkeit von Dopamin und wirkt dabei schwächer als Levodopa. Da keine Vergleichsstudien vorliegen, lassen sich keine Aussagen zu Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Therapieprinzipien treffen[5]. Die Kosten sind bei rückläufigen Verordnungen jedoch weiter steigend.

Anticholinergika (Biperiden, Procylidin, Bornaprin) und der D_2-Dopaminrezeptoragonist Tiaprid eignen sich zur Therapie des medikamentös bedingten Parkinsonoids (z.B. durch Metoclopramid oder Neuroleptika)[19,28,14].

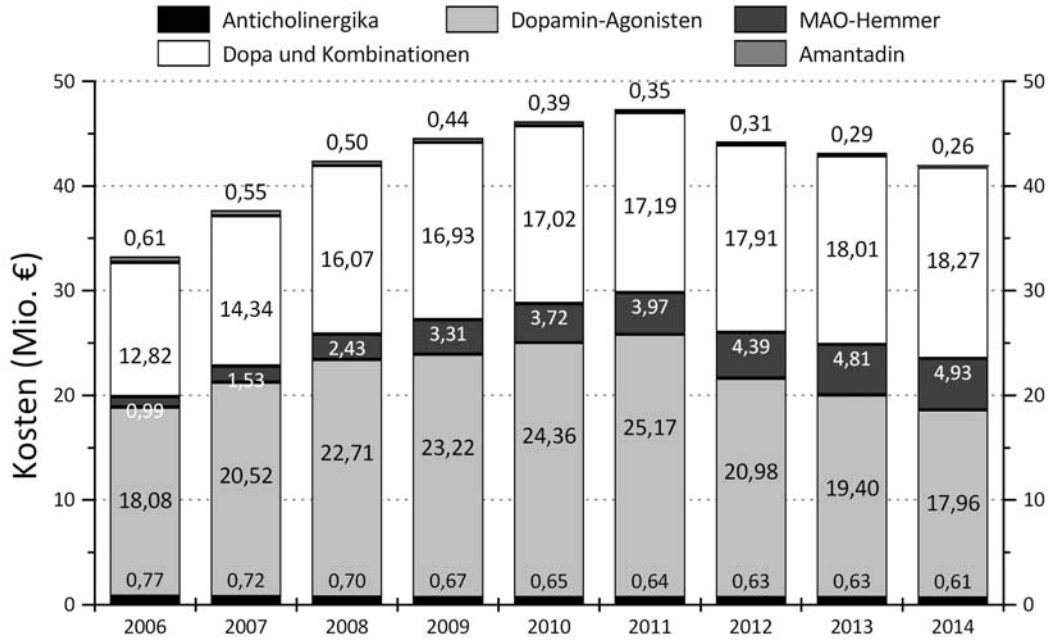

Abb. 4.2.5: Übersicht über Kosten der Parkinsonmittel

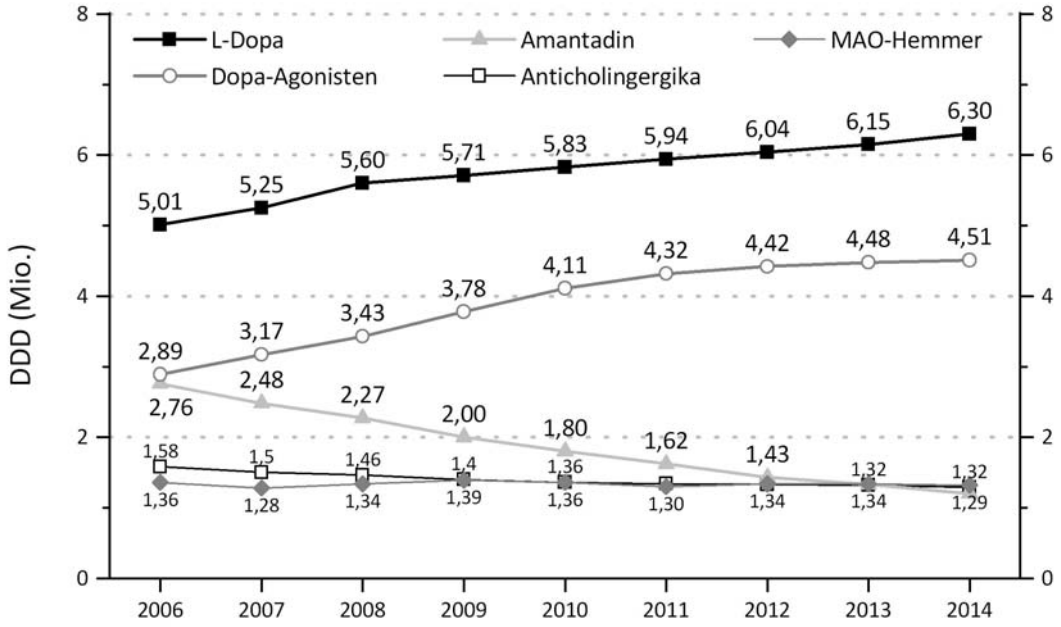

Abb. 4.2.6: Übersicht über Verordnungen der Parkinsonmittel (DDD).

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/DDD (€)	Veränderung. zu 2013 (%)
Anticholinergika						
Biperiden	Akineton	1.077.000	-2,5	462.000	0,43	0,1
Procyclidin	Kemadrin	122.000	-5,4	78.000	0,64	0,0
Bornaprin	Sormodren	86.000	4,1	73.000	0,85	0,4
Dopa und Derivate						
Levodopa + Decarboxylase-hemmer	Madopar "Roche"	4.218.000	4,0	5.740.000	1,36	-0,3
	Restex	607.000	6,4	933.000	1,54	0,0
	Sinemet	144.000	1,2	173.000	1,21	-0,5
	Duodopa	44.000	9,5	4.645.000	104,48	0,0
	Levocar	38.000	0,5	46.000	1,20	0,2
	Madopar	26.000	-7,0	31.000	1,19	0,0
L+CD+COMT-H.	Stalevo	1.221.000	-4,4	6.705.000	5,49	-1,3
Adamantinderivate						
Amantadinsulfat	Pk-Merz	1.013.000	25,4	216.000	0,21	0,6
	Hofcomant	192.000	-62,9	49.000	0,25	9,9
Dopamin-Agonisten						
Bromocriptin	Umprel	2.000	-13,4	10.000	5,53	-0,9
Ropinirol	Requip	1.378.000	-7,3	1.853.000	1,34	-5,6
	Ropinirol "Ratiopharm"	56.000	4,1	60.000	1,07	-15,7
	Ropinirol "Sandoz"	47.000	2,2	50.000	1,08	-14,5
	Ropinirol "Krka"	42.000	-0,4	55.000	1,31	-1,0
	Ropinirol "Actavis"	18.000	149,5	20.000	1,10	-4,7
	Ropinirol "Stada"	9.000	416,8	10.000	1,10	-1,6
Pramipexol	Sifrol	1.804.000	-7,2	9.292.000	5,15	-15,4
	Pramipexol "Genericon"	184.000	198,8	714.000	3,89	30,0
	Calmolan	84.000	>1.000,0	249.000	2,97	40,5
	Pramipexol "Actavis"	50.000	64,6	145.000	2,93	-3,6
	Pramipexol "Ratiopharm"	40.000	13,7	115.000	2,92	-2,1
	Pramipexol "Bluefish"	29.000	38,6	80.000	2,79	-1,7
	Pramipexol "1A-Pharma"	15.000	-55,0	43.000	2,95	-5,4
	Pramipexol "Sandoz"	12.000	-48,7	37.000	3,08	-2,7
	Pramipexol "Stada"	12.000	102,3	34.000	2,87	-0,4
	Oprymea	6.000	>1.000,0	15.000	2,63	15,9
Cabergolin	Cabaseril	53.000	-13,2	174.000	3,26	-0,1
Apomorphin	Apo-Go	92.000	26,0	1.218.000	13,19	2,2
Rotigotin	Neupro	584.000	6,6	3.788.000	6,49	2,9
MAO-B Hemmer						
Selegilin	Jumex	247.000	-16,0	126.000	0,51	0,0
Rasagilin	Azilect	1.076.000	3,2	4.804.000	4,46	0,0
COMT-Hemmer						
Tolcapon	Tasmar	7.000	-9,1	44.000	6,64	-0,1
Entacapon	Comtan	30.000	-21,6	186.000	6,17	-0,1
Summe		**14.663.000**	**0,0**	**42.274.000**	**2,88**	**-2,6**

Tab. 4.2.3: Verordnungen von Antiparkinsonmedikamenten, 2014.

L: Levodopa, CD: Carvidopa (Dopaminagonist), COMT: Catechol-O-Methyltransferase, MAO: Monoamin-Oxidase, COMT-H: Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer

Einsparpotential

Die Generika-Quote bei Dopamin-Agonisten ist gering (11,1% bei Ropinirol und 18,3% bei Pramipexol), die Verordnung des preisgünstigsten Präparates hätte bei Pramipexol ein Einsparpotential von etwa 4,9 Mio. € freigesetzt. Das Einsparpotential bei oralen Dopa-Präparaten durch Verordnung des preisgünstigsten Präparates ist vergleichsweise gering. Die galenische Zubereitung wurde bei der Kalkulation berücksichtigt; so wurde z.B. das relativ hochpreisige Präparat Duodopa, ein Gel zur kontinuierlichen intestinalen Anwendung mittels Pumpe und Sonde, in dieser Kalkulation nicht ersetzt.

Der mittels eines transdermalen therapeutischen Systems (Pflaster) verabreichte Dopaminagonist Rotigotin zeigte im direkten Vergleich zu Ropinirol geringere Erfolgsraten: Nur 52% der Rotigotin-Patienten, jedoch 68% der Ropinirol-Patienten erreichten eine 20% Verbesserung der UPDRS-Skala (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*)[11]; in einer direkten Vergleichsstudie mit Ropinirol zeigte sich lediglich eine Nicht-Unterlegenheit von Rotigotin

hinsichtlich der UPDRS-Scale, allerdings traten unter Rotigotin mehr Nebenwirkungen als unter Ropinirol auf[36]. In der typischen Indikation „nächtliche Akinese und frühmorgendliche Dystonie“ empfiehlt die DGN Rotigotin oder Ropinirol ohne Präferenzen (Empfehlung 84)[34]. Daher wurde in der Kalkulation des Einsparpotentials Rotigotin durch das preisgünstigste Pramipexol-Präparat ersetzt, wodurch ein Einsparpotential von etwa 3,2 Mio. € freigesetzt wird.

Da für den neuen und vergleichsweise hochpreisigen MAO-B Hemmer Rasagilin keine Daten aus RCTs (*Randomized controlled clinical Trials*) vorliegen, die auf eine überlegene Wirkung (z.B. hinsichtlich motorischer Fluktuationen) gegenüber der preisgünstigeren Substanz Selegilin vorliegen[33], wurde Rasagilin in der Modellrechnung durch Selegilin ersetzt, wodurch sich ein theoretisches Einsparpotential von etwa 4,3 Mio. € ergibt.

Alternativ wurde eine Rechnung basierend auf der Wahl der günstigsten Präparate ohne Ersetzungen erstellt.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Levodopa	11.569.000	5.078.000	934.000	8,08	Preisgünstigstes Präparat
Amantadin	265.000	1.205.000	6.000	2,37	Preisgünstigstes Präparat
Ropinirol	2.048.000	1.549.000	390.000	19,05	Preisgünstigstes Präparat
Pramipexol	10.726.000	2.233.000	4.852.000	45,24	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**42.274.000**	**14.663.000**	**6.183.000**	**14,63**	

Tab. 4.2.4: Einsparpotential ausgewählter Parkinsonmedikamente ohne Ersetzungen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Levodopa	11.569.000	5.078.000	934.000	8,08	Preisgünstigstes Präparat
Amantadin	265.000	1.205.000	6.000	2,37	Preisgünstigstes Präparat
Ropinirol	2.048.000	1.549.000	390.000	19,05	Preisgünstigstes Präparat
Pramipexol	10.726.000	2.233.000	4.852.000	45,24	Preisgünstigstes Präparat
Rotigotin	3.788.000	584.000	3.163.000	83,5	Ersetzen durch Pramipexol
Rasagilin	4.804.000	1.076.000	4.255.000	88,57	Ersetzen durch Selegillin
Summe	**42.274.000**	**14.663.000**	**13.600.000**	**32,17**	

Tab. 4.2.5: Einsparpotential ausgewählter Parkinsonmedikamente mit Ersetzungen.

Referenzen

1. Ahlskog JE, Uitti RJ: Rasagiline, Parkinson neuroprotection, and delayed-start trials: still no satisfaction? Neurology 74, 2010, 43-1148.
2. Anonym: Rotigotine; Parkinson's disease: a step backward. Prescrire Int 17 2008, 16
3. Arnold G, Kupsch A: Hemmung der Catechol-O-Methltransferase. Optimierung der dopaminergen Therapie beim idiopathischen Parkinsonsyndrom mit Entacapone. Nervenarzt 71, 2000: 78-83.
4. Chen H, Swope DM: Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson disease. J Clin Pharmacol 45, 2005: 878-894.
5. Crosby NJ, Deane KH, Clarke C : Amantadine in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD003468.
6. Deane KH, Spieker S, Clarke CE: Catechol-O-Methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. Cochrane Database Sys Rev 2004 Oct 18; (4):CD004554.
7. European Medicines Agency (EMEA): EMEA public statement on the lifting of the suspension of the marketing authorisation for tolcapone (Tasmar), 2004. abgerufen von www.emea.eu.int
8. EMA (European Medicines Agency): Rotigotin. EPAR Summary for the Public: Neupro, Rotigotine, EMA/102166/2013, EMEA/H/C/ 000626. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000626/WC500026392.pdf, abgerufen am 3.1.2018
9. Fahn S and the Parkinson Study Group: Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? J Neurol 252 (Suppl 4, 2005): IV37-IV42.
10. Frucht S, Rogers ID, Greene PE, Gordon MF, Fahn S: Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. Neurology 52: 1908-1910, 1999.
11. Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, Burn DI, Clarke CE, Schapira AH; SP513 investigators: Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. Mov Disord 2007 Dec.; 22 (16): 2398-404
12. Huntington Study Group: Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. Neurology 66, 2006: 366-372.
13. lves NI, Stowe RL, Marro I, Counsell C, Macleod A, Clarke CE, Gray R, Wheatley K: Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: metaanalysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. BMJ 329, 2004: 593-599.
14. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa I, Lees A: Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD003735.
15. Koller WC, Tse W: Unmet medical needs in Parkinson's disease. Neurology 62 (Suppl 1), 2004: 51-8.
16. Lees AI: Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. BMI 311 , 1995: 1602-1607
17. Lees AJ, Hardy I, Revesz T : Parkinson's disease. Lancet 373, 2009: 2055-2066.
18. Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y: Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. Neurology 57, 2001: 1637-1694.
19. Mejer Nielsen B: Tiapride in levodopa-induced involuntary movements. Acta Neurol Scand 67, 1983: 372-375.
20. Obeso IA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower IH, Rodriguez M, Hirsch EC, Farrer M, Schapira AH, Halliday G: Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. Nat Med 16, 2010: 653-661.
21. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Iankovic I, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi E Tolosa E; ADAGIO Study Investigators: A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinsonis disease. N Engl J Med 361, 2009: 1268-1278.
22. Parkinson Study Group: A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. Arch Neurol 61, 2004: 561-66
23. Parkinson Study Group: A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. Arch Neurol 62, 2005; 241-248
24. Rascol O, Brooks DI, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE for The 056 Study Group: A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson`s disease who were treated with ropinirole or levodopa. N Engl J Med 342:, 2000, 1484-1491.
25. Rascol O, Brooks DI, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; LARGO study group: Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson`s disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 365, 2005: 947-954.
26. Schapira AH: Restless legs syndrome: an update on treatment options. Drugs 64, 2004: 149-158.
27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: A national clinical guideline, 2010; abgerufen von www.sign.ac.uk
28. Silver DE, Ruggieri S: Initiating therapy for Parkinson's disease. Neurology 50 (Suppl 6), 1998: S18-S22; discussion S44-S48.
29. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe WI, Jankovic I, Tolosa F, Barone P, Lang AE, Olanow CW: Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. Ann Neurol 68, 2010: 18-27.
30. The Parkinson Study Group: Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early parkinson`s disease. N Engl J Med 328, 1993: 176-183.
31. The Parkinson Study Group: Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. Arch Neurol 61, 2004: 1044-1053.
32. Caslake R, Macleod A, Ives N, Stowe R, Counsell C. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006661.
33. Arzneitelegramm: Frühbehandlung des Morbus Parkinson mit Rasagilin?, a-t 2012: 43: 70
34. DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, 2016, abgerufen von www.awmf.org am 3.1.2018
35. NICE (National Institute for Health and Care Excellence): Parkinson's disease in adults: NICE guideline [NG71] Published date: July 2017, abgerufen von www.nice.org.uk am 3.1.2018
36. Mizuno Y, Nomoto M, Hasegawa K, Hattori N, Kondo T, Murata M, Takeuchi M, Takahashi M, Tomida T; Rotigotine vs ropinirole in advanced stage Parkinson's disease: a double-blind study. Rotigotine Trial Group.Parkinsonism Relat Disord. 2014 Dec;20(12):1388-93.

4.2.3. Psycholeptika: Neuroleptika/Antipsychotika

Alle drei Begriffe umfassen Substanzen, die zur Therapie von Psychosen (Schizophrenie, Manie) geeignet sind. Nach der ATC-Klassifikation finden sich in der Gruppe der Psycholeptika auch die Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa – diese werden im Kapitel „Benzodiazepine“ gesondert behandelt.

Neuroleptika wurden hauptsächlich zur Therapie von Psychosen (Schizophrenie, Manie) entwickelt, zusätzlich sind in den letzten Jahren weitere Indikationen dazugekommen: Erregungszustände, geriatrische Erkrankungen und chronische Schmerzzustände. Auch werden Neuroleptika im Rahmen eines *off-label-uses* an Kinder[11] und ältere Menschen und zur umstrittenen „Frühprävention“ von Psychosen verordnet[5, 35,54,57].
Nicht jeder schizophrene Patient benötigt eine antipsychotische Pharmakotherapie[53], auf die Rolle der Psychotherapie wurde wiederholt hingewiesen.
Die Einteilung der Neuroleptika erfolgt – historisch bedingt – in typische und atypische Substanzen, zusätzlich werden die Substanzen entsprechend ihrer Wirkstärke in Bezug auf die Referenzsubstanz Chlorpromazin in niedrigpotente, mittelpotente und hochpotente unterteilt (die Einteilung galt einst nur für konventionelle Substanzen). Die Einteilung der einzelnen Substanzen ist Tab. 4.2.6 zu entnehmen. Die Verordnung der typischen Substanzen bleibt stabil auf niedrigem Niveau, die Verordnung atypischer Substanzen steigt seit 2006 linear an. Die Verfügbarkeit von Generika hat zu einer Kostenreduktion bei den atypischen Substanzen geführt
Die Therapie der Schizophrenie ist grundsätzlich schwierig: Die Effektivität der Substanzen in der Langzeittherapie ist eingeschränkt, ebenso die Compliancerate[33, 46]. Der Nachteil der ansonsten wirkungsvollen typischen Neuroleptika liegt in extrapyramidalmotorischen Dyskinesien, weshalb die Domäne dieser Substanzen in der stationären Akuttherapie liegt. In einer Metaanalyse aus 150 Studien zeigten lediglich Clozapin und Olanzapin eine geringere Rate an extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen im Vergleich zu konventionellen Substanzen, für Amisulprid, Quetiapin und Risperidon liegen unschlüssige Ergebnisse vor.[32].
Die Qualität der klinischen Studien bei neuen Neuroleptika leidet darunter, dass in industriegesponserten Studien schwere Nebenwirkungen nicht korrekt publiziert wurden[61].
Eine Metaanalyse von 150 Studien verglich die Effekte von Erstgenerationspräparaten und Zweitgenerationspräparaten hinsichtlich Effizienz; hier zeigten Aripiprazol, Clozapin und Olanzapin eine Überlegenheit gegenüber Erstgenerationspräpaten in den 4 Kategorien *overall symptoms*, Positiv- und Negativsymptomatik und Depression[64]; hinsichtlich Lebenqualität ist die Datenlage inkonsistent[27,28,33]. Eine Therapie mit Clozapin erfordert Blutbildkontrollen, die Häufigkeit der Agranulozytose wird mit 1:20.000 angegeben[30]. Olanzapin führt zu teils massiver Gewichtszunahme und ist diabetogen[1,9,33,42]. Olanzapin und Risperidon führen zu erhöhter Sterblichkeit und Auftreten von cerebrovaskulären Ereignissen bei älteren Patienten[26,57]. Das Nebenwirkungsprofil von Quetiapin ist umfangreich[32,48]: Orthostatische Störungen, Somnolenz, Blutbildveränderungen, Katarakte, neurologische Störungen[51]. Bei geriatrischen dementen Patienten führen atypische Neuroleptika zu erhöhter Sterblichkeit[26,57].
Aripiprazol führt aufgrund seines partiellen Agonismus an Dopaminrezeptoren zu Psychosen (75% der spontan gemeldeten Nebenwirkungen)[34], die Wirksamkeit gilt als nicht gut belegt[49], die Therapiekosten dieser Substanz sind zudem besonders hoch. NICE empfiehlt Aripiprazol nur für die Behandlung von Schizophrenie im Alter zwischen 15 und 17 Jahren[60]. Ziprasidon zeigt ein im Vergleich erhöhtes Risiko an Herzrhythmusstörungen (QT-Veränderungen[34]).
Es wird empfohlen, die Auswahl des Neuroleptikums nach dem individuellen Risikoprofil des Patienten[44] und nicht zuletzt auch nach ökonomischen Gesichtspunkten zu treffen[34]. Die

gleichzeitige Verordnung mehrerer Substanzen im Sinne einer Augmentation ist hinsichtlich der Datenlage und des Nutzen-Risiko-Quotienten abzulehnen[34].

Als Hauptindikationen für Lithium gilt die Prophylaxe des manisch-depressiven Krankheitsbildes und die Manietherapie. In beiden Indikationen ist es wirksam und bewährt[2,8,40]. Ein Cochrane-Review ergab, dass Lithium eine geeignete Erhaltungstherapie bei bipolarer Störung darstellt[64]. Die Effektivität im Vergleich zu anderen Erhaltungstherapien bleibt unklar[6,14,23,21,36,51,64]. Bei Patienten mit affektiven Psychosen bewirkt Lithium eine suizidpräventive Wirksamkeit[14,9,40], wogegen Valproinsäure die Suizidalität erhöht[20]; die Cochrane Collaboration fordert eine verbesserte Datenqualität zu Tod und suizidalem Verhalten; dies sollte aus Outcome in allen klinischen Studien zu *mood disorder* enthalten sein[64]. Die Kombination von Lithium mit Antidepressiva zur Augmentation bei schlechtem Ansprechen auf Antidepressiva hat sich als effektiv erwiesen[7,10,58].

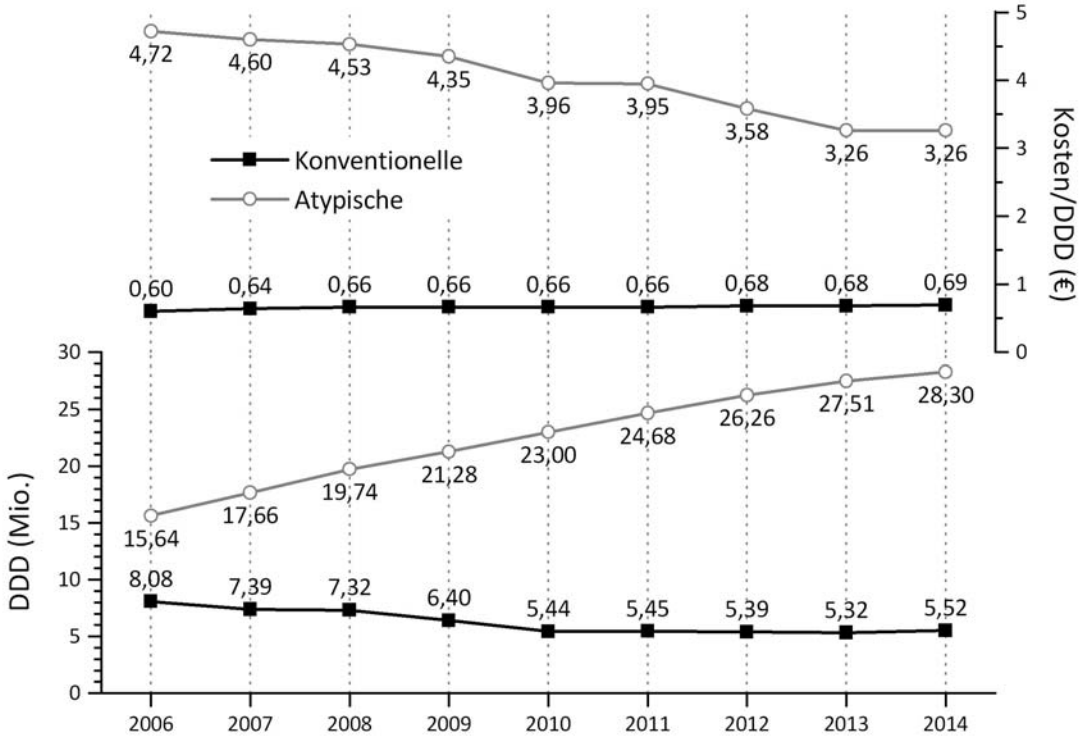

Abb. 4.2.7: Verordnungen (DDD) und Kosten pro DDD von Antipsychotika nach Typ

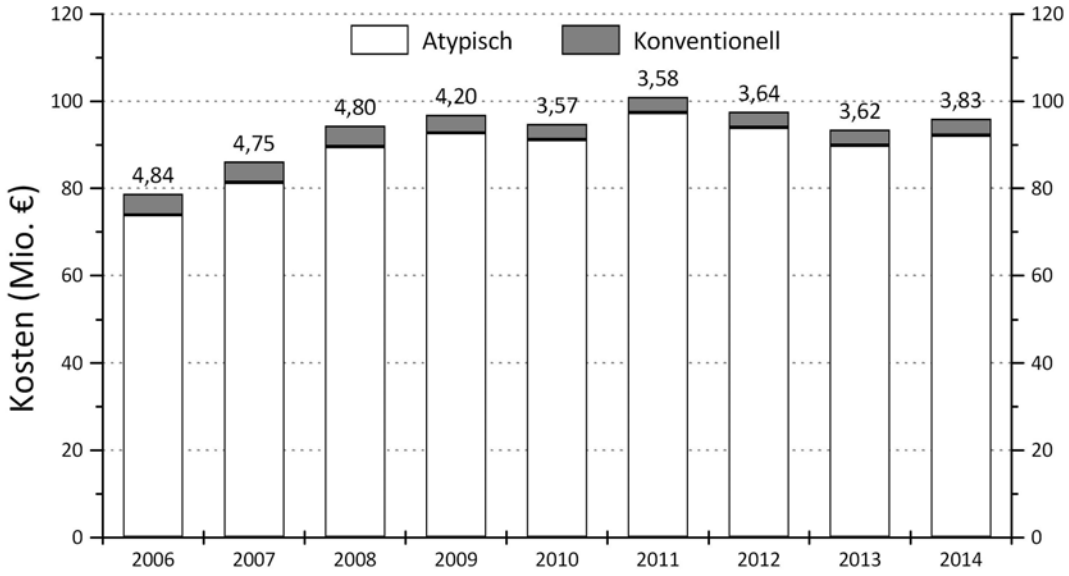

Abb. 4.2.8: Kosten von Antipsychotika

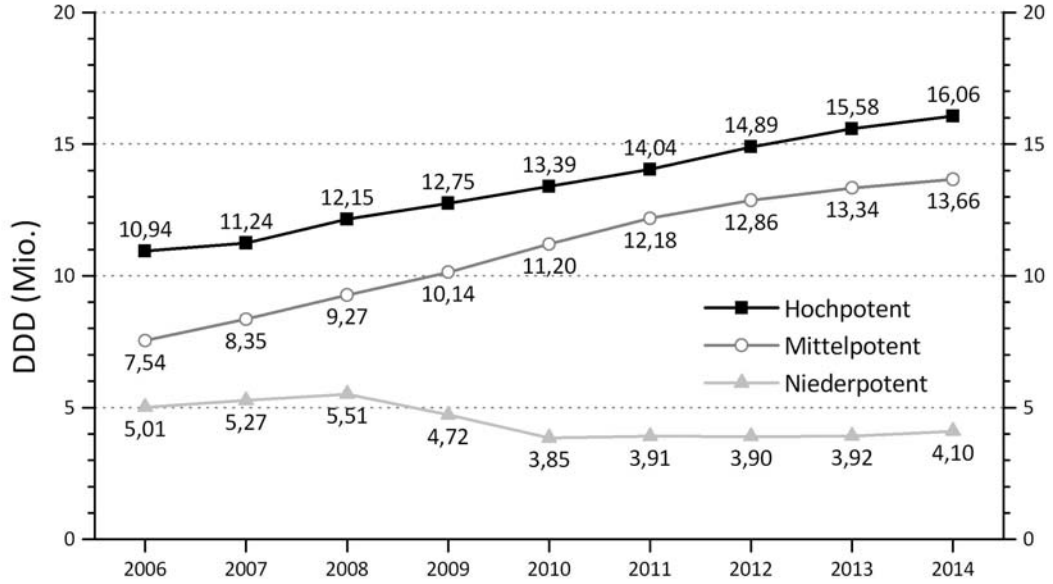

Abb. 4.2.9: Verordnung der Antipsychotika nach Potenz

Freiname	Kat.	Pot.	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD (€)	Veränd. zu 2013 (%)
Levomepromazin	K	1	Nozinan	386.000	0,1	344.000	0,89	-0,8
Haloperidol	K	3	Haldol	1.558.000	1,2	821.000	0,53	0,3
Melperon	K	2	Buronil	210.000	-6,7	227.000	1,08	0,4
Sertindol	A	1	Serdolect	21.000	-11,9	99.000	4,63	0,3
Ziprasidon	A	2	Zeldox	893.000	-8,7	3.116.000	3,49	-21,5
			Ziprasidon "Krka"	88.000	224,4	195.000	2,23	-11,1
			Ziprasidon "Stada"	37.000	>1.000,0	89.000	2,39	-0,2
Flupentixol	K	3	Fluanxol	267.000	1,3	264.000	0,99	-1,7
Chlorprothixen	K	2	Truxal	431.000	0,1	450.000	1,04	0,6
Zuclopenthixol	K	2	Cisordinol	710.000	-2,1	419.000	0,59	-0,7
Clozapin	A	2	Leponex	1.146.000	2,4	1.921.000	1,68	0,0
			Lanolept	323.000	-1,4	491.000	1,52	0,0
Olanzapin	A	3	Zyprexa	3.668.000	-0,1	7.213.000	1,97	-0,3
			Olanzapin "Ratiopharm"	438.000	5,7	748.000	1,71	-2,8
			Olanzapin "Genericon"	311.000	-0,3	592.000	1,91	-0,2
			Olanzapin "Sandoz"	287.000	5,0	487.000	1,70	-2,8
			Olanzapin "Actavis"	269.000	26,1	434.000	1,61	-11,5
			Olanzapin "Easypharm"	221.000	3,1	425.000	1,92	-1,0
			Olanzapin "1A Pharma"	168.000	30,5	323.000	1,93	-2,5
			Aedon	144.000	3,0	263.000	1,83	-0,3
			Olanzapin "G.L."	77.000	25,0	126.000	1,64	-7,3
			Olanzapin "Stada"	46.000	-28,8	81.000	1,75	-6,4
			Olanzapin "Bluefish"	45.000	18,4	73.000	1,63	-9,4
			Zalasta	35.000	8,6	70.000	1,99	-0,1
			Olanzapin "Ranbaxy"	10.000	426,3	16.000	1,67	-2,2
			Zypadhera	9.000	8,0	72.000	7,81	-12,9
			Olanzapin "Mylan"	3.000	-23,4	6.000	2,01	-0,8
Quetiapin	A	2	Seroquel	5.375.000	0,3	16.100.000	3,00	1,9
			Quetialan	1.993.000	6,8	4.569.000	2,29	-2,8
			Quetiapin "Genericon"	423.000	0,2	1.037.000	2,45	0,8
			Quetiapin "Plus Pharma"	284.000	27,1	676.000	2,38	1,4
			Quetiapin "Ratiopharm"	219.000	4,1	553.000	2,53	-2,9
			Quetiapin "Sandoz"	187.000	25,3	465.000	2,48	-5,1
			Quetiapin "Easypharm"	169.000	4,8	418.000	2,47	-1,2
			Quetiapin "G.L."	149.000	84,4	270.000	1,81	-18,1
			Quetiapin "Krka"	51.000	18,9	134.000	2,64	2,8
			Quetiapin "Accord"	2.000	151,8	2.000	1,21	0,7
Asenapin	A	3	Sycrest	9.000	-15,4	51.000	5,84	-4,3
Sulpirid	A	1	Dogmatil	79.000	-3,7	181.000	2,29	-0,2
			Meresasul	14.000	-13,5	32.000	2,36	1,0
Tiaprid	A	1	Delpral	331.000	-2,1	210.000	0,63	-0,1
Amisulprid	A	1	Solian	1.124.000	1,2	3.304.000	2,94	0,0
Lithium	-	-	Quilonorm	1.978.000	1,4	506.000	0,26	0,0
			Neurolepsin	61.000	-0,2	17.000	0,28	0,1
Prothipendyl	K	1	Dominal	2.166.000	9,5	1.529.000	0,71	5,9
Risperidon	A	3	Risperdal	2.634.000	-1,8	14.023.000	5,32	-1,0
			Risperidon "Sandoz"	454.000	0,3	777.000	1,71	0,3
			Risperidon "Genericon"	365.000	-7,8	595.000	1,63	0,3
			Risperidon "1A Pharma"	285.000	-8,1	499.000	1,75	1,6
			Risperidon "Plus Pharma"	164.000	35,3	234.000	1,43	-6,0
			Risperidon "Hexal"	137.000	-3,2	242.000	1,76	-0,1
			Risperidon "Ratiopharm"	126.000	10,2	199.000	1,59	-1,0
			Risperidon "Actavis"	118.000	14,8	162.000	1,38	-3,2
			Risperidon "Easypharm"	110.000	5,3	176.000	1,60	-0,3
			Risperidon "Stada"	63.000	77,1	88.000	1,40	-10,5
			Aleptan	33.000	-0,5	51.000	1,53	-0,6
Aripiprazol	A	3	Abilify	3.469.000	5,2	20.623.000	5,95	0,8
Paliperidon	A	3	Xeplion	1.005.000	19,6	9.321.000	9,28	-0,3
			Invega	12.000	20,4	70.000	5,95	-0,1
Summe				**35.389.000**	**3,1**	**96.481.000**	**2,73**	**-0,3**

Tab. 4.2.6: Verordnungen von Antipsychotika, 2014;

Kat: Kategorie (Konventionell/Atypisch), Pot: Potenz (1: niederpotent, 2: mittelpotent, 3: hochpotent)

Einsparpotential

Die Generikaquote bei Clozapin und Risperidon ist relativ gering, weshalb sich besonders bei Risperidon ein relevantes Einsparpotential errechnen lässt.
Paliperidon ist der wirksame Metabolit von Risperidon. Paliperidon-Oralpräparate wurden in klinischen Studien mit Olanzapin und Risperidon verglichen, wobei sich Olanzapin bei Bewegungsstörungen als effektiver erwies. Hinsichtlich des Widerauftretens psychotischer Symptome zeigten sich Risperidon und Olanzapin als gleich effektiv wie Paliperidon. Im Vergleich zu Quetiapin führte Paliperidon vermehrt zu Hypertonie und Tremor[62-66]. Orales Paliperidon wurde daher in der Modellrechnung durch seine Muttersubstanz Risperidon ersetzt, wodurch sich ein Einsparpotential von etwa 8 Mio. € errechnet. Ein weiteres – aber mit den zur Verfügung stehenden Daten nicht errechenbares – Einsparpotential ergäbe sich durch zurückhaltendere Verordnung, besonders in der Geriatrie, wo Antipsychotika generell als problembehaftet gelten; die Kosten für die entsprechenden psychotherapeutischen Maßnahmen müssten mit dem pflegerischen Aufwand durch Arzneimittelnebenwirkungen in Relation gesetzt werden.
Alternativ wurde eine Berechnung auf Basis preisgünstiger Substanzen ohne Ersetzungen erstellt.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Ziprasidon	3.401.000	1.019.000	1.425.000	41,91	Preisgünstigstes Präparat
Clozapin	2.412.000	1.469.000	179.000	7,43	Preisgünstigstes Präparat
Olanzapin	10.928.000	5.729.000	1.591.000	14,56	Preisgünstigstes Präparat
Quetiapin	24.225.000	8.853.000	13.424.000	55,41	Preisgünstigstes Präparat
Sulpirid	213.000	93.000	1.000	0,46	Preisgünstigstes Präparat
Lithium	523.000	2.039.000	1.000	0,19	Preisgünstigstes Präparat
Risperidon	17.045.000	4.489.000	10.845.000	63,63	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**96.481.000**	**35.389.000**	**27.468.000**	**28,47**	

Tab. 4.2.7: Einsparpotential ausgewählter Neuroleptika ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Ziprasidon	3.401.000	1.019.000	1.425.000	41,91	Preisgünstigstes Präparat
Clozapin	2.412.000	1.469.000	179.000	7,43	Preisgünstigstes Präparat
Olanzapin	10.928.000	5.729.000	1.591.000	14,56	Preisgünstigstes Präparat
Quetiapin	24.225.000	8.853.000	13.424.000	55,41	Preisgünstigstes Präparat
Sulpirid	213.000	93.000	1.000	0,46	Preisgünstigstes Präparat
Lithium	523.000	2.039.000	1.000	0,19	Preisgünstigstes Präparat
Risperidon	17.045.000	4.489.000	10.845.000	63,63	Preisgünstigstes Präparat
Aripiprazol	20.623.000	3.469.000	15.837.000	76,79	Ersetzen durch z.B. Risperidon
Paliperidon	9.391.000	1.016.000	7.988.000	85,07	Ersetzen durch Risperidon
Summe	**96.481.000**	**35.389.000**	**51.293.000**	**53,16**	

Tab. 4.2.8: Einsparpotential ausgewählter Neuroleptika mit Ersetzungen.

Referenzen

1. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care 27, 2004: 596-601.
2. Anonym: Lithium-Therapie bei der manisch-depressiven Erkrankung: Immer noch der Standard? Arzneimittelbrief 37, 2003: 49-51.
3. Anonym: Aripiprazole. Prescrire International 14, 2005: 163.
4. Anonym: Duloxetine: new indication. Depression and diabetic neuropathy: too many adverse effects. Prescrire Int 15, 2006: 168-172.
5. Arzneitelegramm: Kinder: Neuroleptikagebrauch steigt. Arzneitelegramm 39, 2008: 69-70.
6. Anonym: Second generation antipsychotics for bipolar maintenance treatment. Biol Ther Psychiatry 34, 2011: 25-27.
7. Bauer M, Adli M, Bschor T, Pilhatsch M, Pfennig A, Sasse I, Schmid R, Lewitzka U: Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: augmentation of antidepressants. Neuropsychobiology 62, 2010: 36-42
8. Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (Hrsgb.): Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide. Informa healthcare Oxon (UK), 2006
9. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes IR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Oınori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):746-58
10. Connolly KR, Thase MF. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. Drugs 2011: 71, 43-64.
11. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane IM, Malhotra AK : Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. JAMA 2009, 302: 1765-1773.
12. Correll CU, Leucht S, Kane IM: Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. Am J Psychiatry 2004, 161: 414-425.
13. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS, Boter H, Keet IP, Prelipceanu D, Rybakowski IK, Libiger I, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens I, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Kahn RS : Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). Am J Psychiatry 2009, 166: 675-682.
14. Ernst CL, Goldberg IF: Antisuicide properties of psychotropic drugs: a critical review. Harv Rev Psychiatry 2004, 12: 14-41
15. Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer Wet al., German Study Group on First-Episode Schizophrenia: Maintenance treatment with risperidone or low-dose haloperidol in first episode schizophrenia: 1-year results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. J Clin Psychiatry 2007, 68: 1763-1774.
16. Geddes I, Freemantle N, Harrison P et al: Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. Brit Med J 2000, 321: 1371-1376.
17. Goldberg TE, Gomar H: Targeting cognition in schizophrenia research: from etiology to treatment. Am J Psychiatry 2009, 166: 631-634.
18. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, Lopez P, Ramirez F, Vieta E, Baldessarini RJ: Suicidal risk in bipolar disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. Bipolar Disord 2006, 8: 618-24
19. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D: Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. JAMA 2003, 290: 1467-1473.
20. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese IR, Grunze H, Kasper S et al: A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2004, 65: 432-441.
21. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A et al: Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomised study. J Affect Disord 1999, 40: 179-190
22. Grof P, Müller-Oerlinghausen B: A critical appraisal of lithium's efficacy and effectiveness: the last 60 years. Bipolar Disord 2009, II (Suppl 2): 10-19.
23. Hansen R, Gaynes B, Thieda P, Gaitlehner G, Deveaugh-Geiss A, Krebs E, Lohr K: Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. Psychiatr Serv 2008, 59: 1121-1130.
24. Healy D: Emergence of antidepressant induced suicidality. Primary Care in Psychiatry 2000, 1: 23-28.
25. Healy D: The latest mania: selling bipolar disorders. PLoS Med 2006, 3: e185.
26. Hägg S, Bate A, Stahl M, Spigset O: Associations between venous thromboembolism and antipsychotics. A study of the WHO database of adverse drug reactions. Drug Saf 2008, 31: 685-694.
27. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW: Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUTLASS 1). Arch Gen Psychiatry 2006, 63: 1079-1087.
28. Kahn RS, Fleischhacker WW, et al. EUFEST study group: Effectiveness of antipsycliotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet 2008, 371: 1085-1097.
29. Kane I, Honigfeld G, Singer I, Meltzer H: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. Arch Gen Psychiatry 1988, 45: 789-796.
30. Kane IM, Eerdekens M, Lindenmayer IP, Keith SI, Lesem M, Karcher K (2003): Long- acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. Am J Psychiatry 160: 1125-1132.
31. Komossa K, Depping AM, Meyer M, Kissling W, Leucht S: Second-generation antipsycliotics for obsessive compulsive disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8; (12): CD00S141.
32. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann I, Kissling: New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003, 361: 1581-1589.
33. Lieberman IA, Stroup TS et. al.; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) lnvestigators Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005, 353: 1209-1233.
34. Marder SR, Meibach RC: Risperidone in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 1994, 151: 825-835
35. Macritchie KAN, Geddes MR, Scott I, Haslam DRS, Goodwin GM: Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorders. Cochrane Review 2001, The Cochrane Library lssue 3, Oxford.

36. McEvoy IP, Lieberman IA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer J, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe I, Hsiao IK; CATIE Investigators: Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 2006, 163: 600-610.
37. Mohamed S, Rosenheck R, Harpaz-Rotem I, Leslie D, Sernyak MI (2009): Duration of pharmacotherapy with long-acting injectable risperidone in the treatment of schizophrenia. Psychiatr Q 80: 241-249.
38. Moreno C, Laje G, Blanco C, Iiang H, Schmidt AB, Olfron M: National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorders in youths. Arch Gen Psychiatry 2007, 64: 1032-1039.
39. Müller-Oerlinghausen B, Lewitzka U: Lithium reduces pathological aggression and suicidality: A mini-review. Neuropschobiology 2010, 62: 43-49.
40. National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)): Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update). National Clinical Practice Guideline Number 82 (March 2009). abgerufen von www.nice.org.uk
41. Patel IK, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy IP, Perkins DO, Lieberman IA, For The Cafe Investigators Metabolic profiles of second-generation anti- psychotics in early psychosis: Findings from the CAFE study. Schizophr Res 2009, 111: 9-16.
42. Rosenheck RA, Krystal IH, Lew R, Barnett PG, Fiore L, Valley D, Thwin SS, Vertrees IE, Liang MH; CSP555 Research Group: Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. N Engl J Med 2011, 364: 842-851.
43. Royal College of Psychiatrists, British Psychological Society: Schizophrenia. Full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care, 2006, abgerufen von guidance.nice.org.uk
44. Stip E: Novel antipsychotics: issues and controversies. Typicality of atypical neuroleptics. J Psychiatry Neurosci 2000, 25: 137-153.
45. Stroup TS, Lieberman IA, McEv0y IP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe I, Hsiao IK; CATIE Investigators: Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. Am J Psychiatry 2006, 163: 611-622.
46. Swartz MS, Stroup TS, McEvoy IE Davis SM, Rosenheck RA, Keefe RS, Hsiao IK, Lieberman IA: What CATIE Found: Results From the Schizophrenia Trial. Psychiatr Serv 2008, 59: 500-506.
47. Tandon R, Jibson MD: Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Psychoneuroendocrinology, 2003: 28: 9-26.
48. Tsai AC, Rosenlicht NZ, Jureidini IN, Parry Pl, Spielmans G, Healy D: Aripiprazole in the maintenance treatment of bipolar disorders: a critical review of the evidence and its dissemination into the scientific literature. PLOS Med 2011, May;8(5): el000434.
49. Taylor D, Paton C et al: Prescribing Guidelines. 10th Ed., Informa Healthcare. London, 2009)
50. The BALANCE investigators and collaborators: Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. Lancet 2010: 375: 385-395.
51. Walder A, Greil W, Baumann P: Drug-induced Pisa syndrome under quetiapine. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009: 33: 1286- 1 287.
52. Weinbrenner S, Assion HI, Stargarclt T, Busse R, Iuckel G, Gericke CA: Drug prescription patterns in schizophrenia outpatients: analysis of data from a German health insurance fund. Pharmacopsychiatry 2009: 42: 66-71.
53. Weinmann S: Erfolgsmythos Psychopharmaka. Warum wir Medikamente in der Psychiatrie neu bewerten müssen. Psychiatrie Verlag, Bonn, 2008.
54. Weinmann S, Read I, Aderhold : Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. Schizophr Res 2009, 113: 1-11.
55. Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RI: Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 2009:, 70: 1588-1597.
56. Wolter D (2009): Risiken von Antipsychotika im Alter speziell bei Demenzen. Eine Übersicht. Zschr. Gerontopsychologie u -psychiatrie 22: 17-56.
57. Blume H, Brauer K, Dingermann T et. al, Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen, Positionspapier der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft unter Mitarbeit der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik, abgerufen von www.dphg.de
58. Bauer M, Dopfmer S (1999): Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. J Clin Psychopharmacol. 1999 Oct;19(5):427-34.
59. European Medicines Agency: Cymbalta Public Assessment Report. Scientific Discussion 27.1.2005. abgerufen von www.emea.eu.int
60. NICE: Aripiprazole for the treatment of schizophrenia in people aged 15 to 17 years; NICE technology appraisal guidance [TA213] , 2011 Jan., abgerufen von nice.org
61. Hughes S, Cohen D, Jaggi R: Differences in reporting serious adverse events in industry sponsored clinical trial registries and journal articles on antidepressant and antipsychotic drugs: a cross-sectional study. BMJ Open. 2014 Jul 9;4(7):e005535
62. Nussbaum AM, Stroup TS. Oral paliperidone for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006369.
63. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM.: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009 Jan 3;373(9657):31-41.
64. Burgess SSA, Geddes J, Hawton KKE, Taylor MJ, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatmet of mood disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 3. Art. No.: CD003013.
65. Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S.: Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 18;(11):CD006625.
66. Nussbaum AM, Stroup TS.: Paliperidone palmitate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13;(6):CD008296.

4.2.4. Psychoanaleptika: Antidepressiva, Antidementiva

Antidepressiva

Antidepressiva stellen die verordnungsstärkste Gruppe der Psychopharmaka dar.
Zahlreiche Substanzen sind zur Akutbehandlung von depressiven Störungen zugelassen. Nach ihrer Struktur können sie in verschiedene Klassen unterteilt werden:

- Trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) bzw. nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI); zu den tetrazyklischen Antidepressiva gehören auch die noradrenergen und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSa)
- Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)
- Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren (MAOI), auch als RIMA (reversible inhibitor of monoamine oxidase) bezeichnet
- Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI oder SSNRI)
- Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI)
- Alpha$_2$-Rezeptor-Antagonisten
- Selektive Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (Bupropion)
- Melatonin-Rezeptor-Agonisten (MT$_1$/MT) und Serotonin 5-HT$_{2C}$-Rezeptor-Antagonisten (Agomelatin)
- nicht klassifizierte Antidepressiva (Trazodon), Lithiumsalze und Phytopharmaka (Johanniskraut)

Zwischen den Substanzklassen bestehen erhebliche Unterschiede bezüglich Nebenwirkungen und Toxizität. Es bestehen widersprüchliche Angaben hinsichtlich der klinisch relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit der unterschiedlichen Substanzgruppen[1,2,4,11,14,21,30,35,41], weshalb auch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN, 2015) auf generelle Empfehlungen einzelner Substanzen verzichtet[55].
Zahlreiche Studien (randomisiert, teilweise nur mit Placebovergleich anstatt Vergleichstherapie) und Metaanalysen zu vielen Substanzen liegen vor, wobei das Ansprechen auf Placebo mit 25-47% im Vergleich zum Verum (50-69%) besonders bei leichten Formen nicht weit entfernt zu sein scheint[9,18,23,32,35,40]; berücksichtigt man die von den Herstellern nicht-publizierten Studien, so schrumpfen die Effekte weiter zusammen[18,29,50]; in der Vergangenheit wurden viele Studien, die eine Überlegenheit von Placebo hinsichtlich des Outcomes (z.B. Scores) zeigten, vielfach nicht publiziert, wodurch die Wirksamkeit von Antidepressiva eher überschätzt wurde[23,37,50,56]. Aufgrund der hohen Ansprechrate auf Placebo ist auch der Vergleich der einzelnen Substanzen untereinander erschwert[18,37].
Entscheidende Fortschritte in der Therapie der Depressionen sind nicht durch neue Substanzen oder eine noch breitere Verordnung der bisher genutzten Substanzen zu erwarten, sondern durch das vermehrte Anwenden von nichtmedikamentösen Maßnahmen, der validen Diagnosestellung, der sorgfältigen Stellung von Indikation und Kontraindikation und der rationalen individualisierten Therapie unter Vermeidung von Polypharmazie und Interaktionen[44,45].
Es sind Hinweise auf gesteigerte Suizidalität unter Antidepressiva aufgetreten[12,13,16,22,33]; wenngleich Suizidalität in der Fachinformation von Antidepressiva als tyisches Charakteristikum der Depression herausgestellt wird, so gilt Suizidalität als typisches Ausschlusskriterium bei klinischen Studien. Zudem wurde festgestellt, dass Suizide im Rahmen von kommerziellen klinischen Studien mit Antidepressiva (aber auch anderen Psychopharmaka) systematisch verschwiegen wurden und auch die Publikation negativer Resultate unterblieb („*publication bias*“)[47-49]. Auch die Darstellung der Nebenwirkungen scheint nicht in industriegesponsorten Studien nicht einheitlich zu sein[49].

In der Vergangenheit wurden Antidepressiva auch als Ko-Analgetika in der Schmerztherapie eingesetzt; besonders in Kombination mit Fentanyl, aber auch mit anderen Opiaten, kann es unter dieser Therapie zur Entwicklung eines malignen Serotoninsyndroms kommen[51-53], eine entsprechende Sicherheitswarnung des BASG ist ergangen[54].

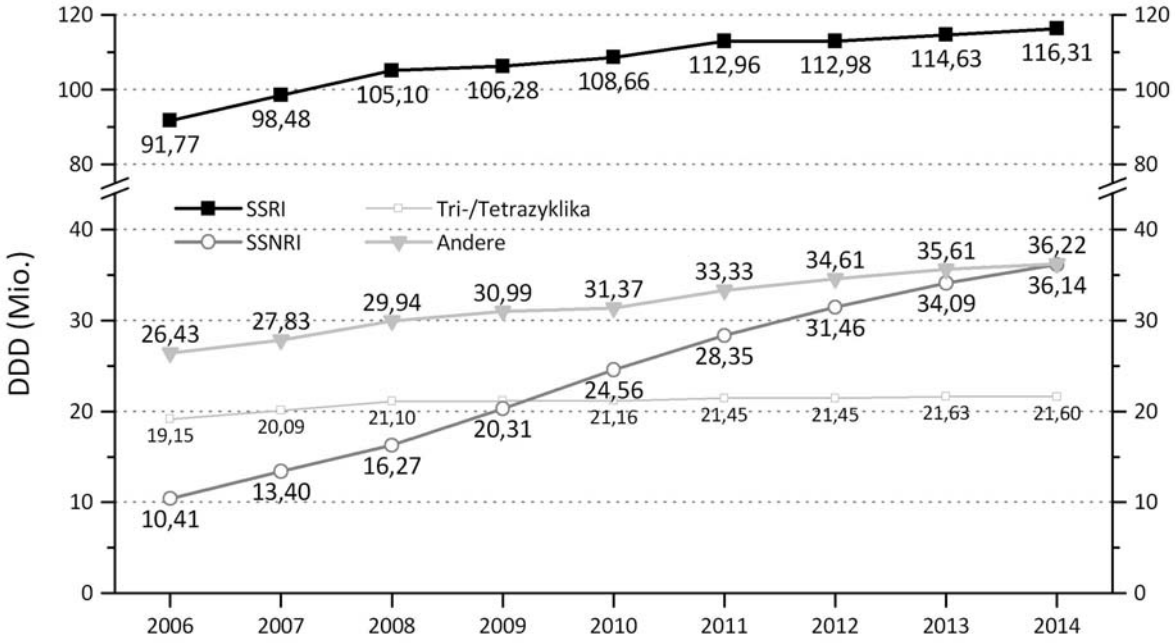

Abb. 4.2.10: Verordnungen (DDD) der Antidepressiva nach Gruppen.

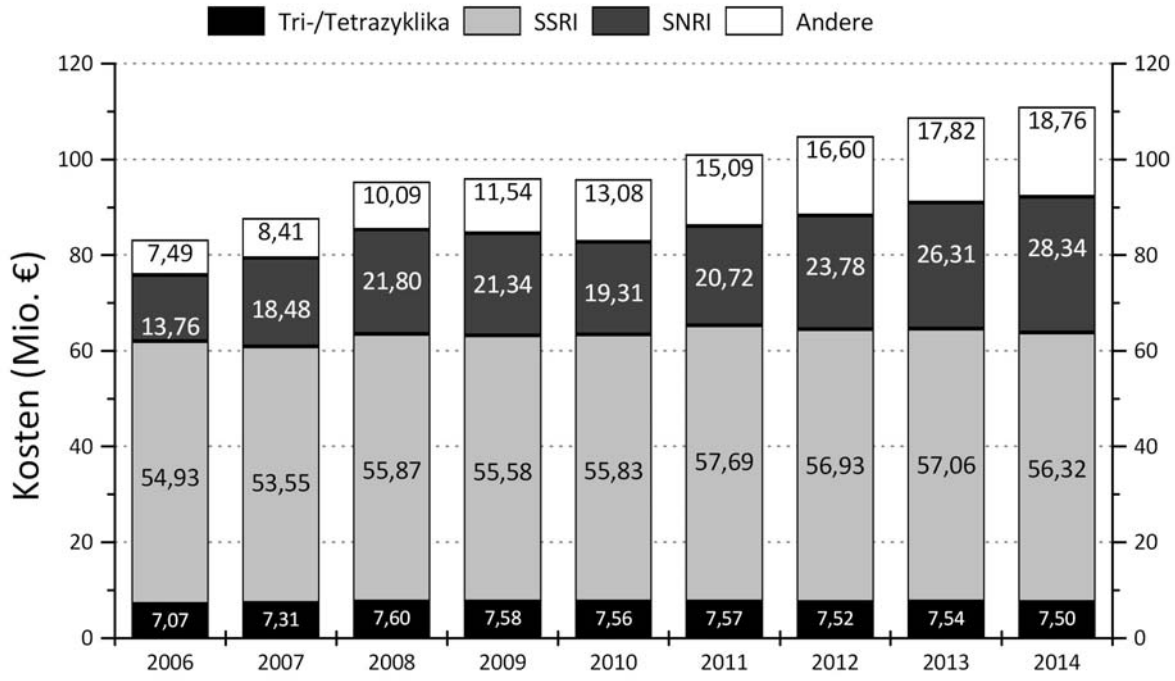

Abb. 4.2.11: Kosten der Antidepressiva

SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SNRI, SSNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

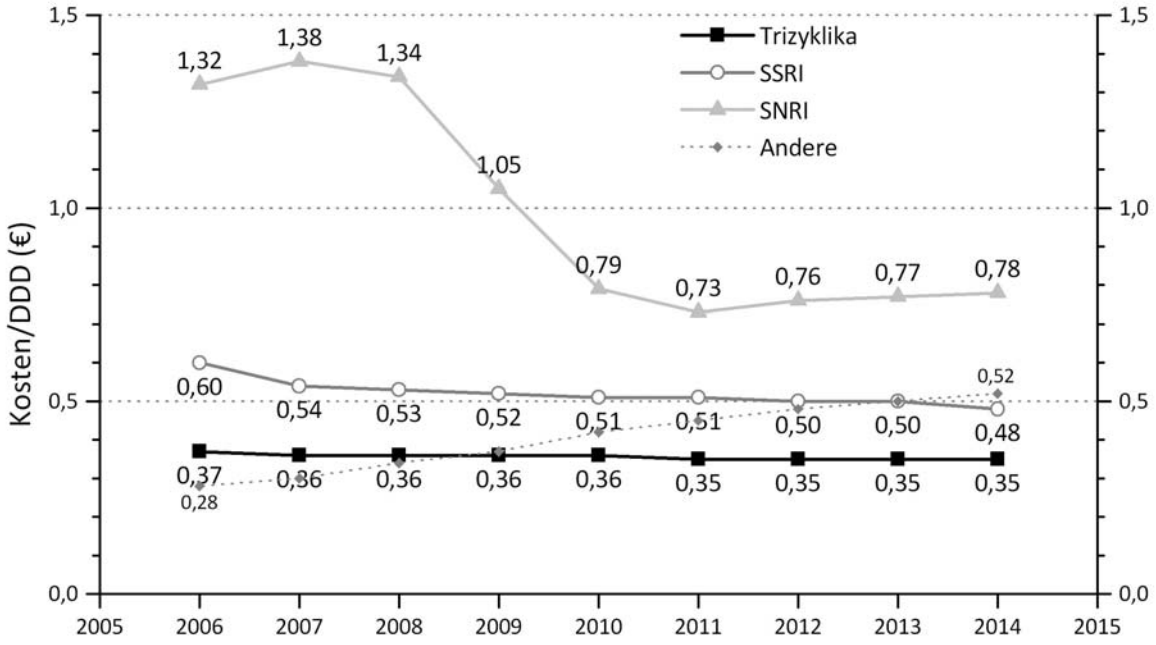

Abb. 4.2.12: DDD-Kosten von Trizyklika, SSRIs, SNRIs und weiterer Substanzen („Andere").

SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (*Selective Serotonine Reuptake Inhibitors*, SSRIs) stellen die mit Abstand meistverordnete Gruppe der Antidepressiva dar, das Escitaolpram-Präparat Cipralex findet sich auf Platz 10 der umsatzstärksten Arzneimittel 2014. Die Wirksamkeit bei akuten depressiven Episoden ist in Studien und Metaanalysen nachgewiesen, wobei sich die Wirksamkeit der SSRIs nicht von der der trizyklischen Antidepressiva[1,4,11,21], unterscheidet; die Unterschiede liegen hauptsächlich im Nebenwirkungsprofil; hierbei unterscheiden sich auch die SSRIs untereinander[10,26]. An Nebenwirkungen treten Übelkeit, Agitiertheit und im Behandlungsverlauf sexuelle Dysfunktion auf, hinzu kommen Blutungen, erhöhtes Frakturrisiko[38], Hyponatriämie (besonders bei älteren Menschen unter Diuretikatherapie) sowie die Entwicklung eines Serotoninsyndroms besonders in Kombination mit anderen Substanzen mit Wirkung auf das Serotoninsystem[51,52]. Eine Sicherheitswarnung des BASG ist ergangen[54]. Citalopram, Escitalopram[34] und Sertralin besitzen ein geringeres Interaktionspotential. Bei Jugendlichen bis zum 24. Lebensjahr besteht ein erhöhtes Suizidrisiko[27,13,15,43,37,33]. In den letzten Jahren sind zahlreiche Patente viel verordneter SSRIs abgelaufen, wodurch die Kosten trotz steigender Verordnung konstant geblieben sind; konsequente Verordnung kostengünstiger Generika würde ein hohes Einsparpotential freisetzen.

SNRI und NARI

SNRI (Serotonine/Noradrenaline Reuptake Inhibitors, Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, auch als SSNRI bezeichnet) und NaRI (Noradrenaline Reuptake Inhibitors, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) stellen weitere Therapieprinzipien bei Depression dar. Die Wirkung entspricht der der SSRIs bei geringerer Verträglichkeit, es kommt zum Auftreten einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Nebenwirkungen[2,29,3,35,36].
Der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin zeigte in seiner antidepressiven Wirkung keine Überlegenheit zu Placebo[7,14].

Trizyklika

Trizyklika, Tetrazyklika (so bezeichnet aufgrund ihrer chemischen Struktur mit 3 oder 4 Ringstrukturen) und weitere nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (NSMRI) sind - trotz guter Wirksamkeit[1,4,21] – hinsichtlich der Verordnungszahlen beinahe in der Bedeutungslosigkeit verschwunden. Die Substanzen wurden ab den 1950er-Jahren eingeführt. Sie hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt, besitzen aber zusätzliche blockierende Wirkungen an verschiedenen Rezeptoren, weshalb es zu anticholinergen (Mundtrockenheit) und kardiovaskulären Nebenwirkungen besonders bei alten Menschen und höherer Dosierung kommen kann (Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Tachycardie). Amitryptilin und Doxepin sind klassische Trizyklika mit sedierendem Effekt, wie sie typischerweise zur Therapie bei Suizidgefahr verwendet werden.

MAO-A-Hemmer

MAO-A-Hemmer (RIMA) hemmen den Abbau von Adrenalin und Serotonin in der Synapse. Moclobemid ist gut untersucht und – bis auf das Risiko des Serotoninsyndrom bei Kombination mit anderen Antidepressiva – relativ nebenwirkungsarm. Es scheint besonders geeignet zu sein bei Depressionen, die auf andere Antidepressiva nicht ansprechen.

Alpha$_2$-Antagonisten

Mirtazapin zeigt weniger Excitotoxizität als Trizyklika und wirkt sedierend. Der Eintritt der antidepressiven Wirkung erfolgt rasch; insgesamt entspricht die Wirksamkeit in etwa der der SSRIs; Mirtazapin hat sich auch als Kombinationspartner mit Trizyklika und SSRIs bewährt[12,41,19], die Gewichtszunahme ist zu beachten[10].

Lithium

Lithium ist Mittel der Wahl in der Therapie der Manien und in der Phasenprophylaxe manisch-depressiver Erkrankungen. Auch eine Prävention von Suiziden bei affektiven Psychosen konnte bisher nur mit Lithium gezeigt werden. Allerdings besitzt Lithium zahlreiche Kontraindikationen. Da Lithium nach ATC unter den Neuroleptika eingeordnet wird, ist es bereits dort abgehandelt worden (Kapitel 4.2.3).

Tab. 4.2.9: Verordnungen von Antidepressiva 2014: SSRIs

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/DDD (€)	Veränderung. zu 2013 (%)
Fluoxetin	Mutan	3.437.000	5,7	1.061.000	0,31	-3,2
	Flux "Hexal"	1.866.000	-3,2	589.000	0,32	-0,4
	Fluoxetin "Genericon"	1.768.000	-3,2	791.000	0,45	-0,9
	Fluctine	1.566.000	-4,7	985.000	0,63	0,0
	Fluoxetin "1A Pharma"	1.014.000	1,9	331.000	0,33	0,3
	Felicium	178.000	-9,7	84.000	0,47	-2,2
	Fluoxibene	111.000	-0,4	65.000	0,59	0,0
	Fluoxetin "Arcana"	94.000	-13,4	44.000	0,47	0,0
	Positivum	31.000	-5,9	18.000	0,58	0,0
	Fluoxetin "G.L."	31.000	9,1	14.000	0,47	-0,9
	Fluxomed	27.000	-15,7	13.000	0,47	-0,7
Citalopram	Pram	7.398.000	-6,5	2.839.000	0,38	-0,4
	Citalopram "Genericon"	5.049.000	-6,8	2.031.000	0,40	-0,3
	Seropram	4.798.000	-7,5	3.017.000	0,63	0,0
	Citalopram "Hexal"	3.266.000	-5,7	1.006.000	0,31	-0,5
	Citalopram "Sandoz"	1.603.000	-1,1	652.000	0,41	-0,1
	Citalopram "Ratiopharm"	1.387.000	1,5	592.000	0,43	-0,6
	Citalopram "Plus Pharma"	1.387.000	21,3	339.000	0,24	-3,4
	Citalopram "Actavis"	1.229.000	10,1	339.000	0,28	-4,6
	Citalopram "1A Pharma"	581.000	-8,2	259.000	0,45	0,0
	Citalopram "Arcana"	356.000	-10,0	104.000	0,29	0,0
	Citalopram "G.L."	333.000	22,8	86.000	0,26	-2,8
	Citalopram "Bluefish"	231.000	29,5	65.000	0,28	-8,1
	Citalostad	180.000	9,1	51.000	0,28	-4,0
	Citalopram "Ranbaxy"	13.000	-70,0	4.000	0,29	0,6
Paroxetin	Paroxat "Hexal"	5.381.000	-1,0	1.933.000	0,36	0,2
	Seroxat	4.225.000	-7,6	2.766.000	0,65	0,0
	Paroxetin "Ratiopharm"	1.064.000	1,7	421.000	0,40	-1,7
	Ennos	281.000	-8,6	146.000	0,52	0,0
	Paroxetin "Genericon"	160.000	4,0	81.000	0,51	0,0
	Paroxetin "1A Pharma"	125.000	-0,5	63.000	0,51	0,0
	Paroxetin "Easypharm"	83.000	28,1	42.000	0,51	0,0
	Paroxetin "Plus Pharma"	70.000	31,4	35.000	0,50	-0,2
	Paroxetin "Arcana"	47.000	-6,8	25.000	0,54	-0,1
	Parocetan	12.000	1,0	6.000	0,50	-1,2
	Adjuvin	5.331.000	-0,4	1.355.000	0,25	-0,1
Sertralin	Gladem	5.271.000	-2,5	2.036.000	0,39	0,0
	Sertralin "1A Pharma"	5.146.000	15,4	1.222.000	0,24	-0,7
	Sertralin "Hexal"	3.911.000	6,5	856.000	0,22	-0,3
	Sertralin "Genericon"	3.883.000	12,7	980.000	0,25	-0,4
	Tresleen	3.757.000	-5,1	1.451.000	0,39	0,0
	Sertralin "Actavis"	2.003.000	30,5	453.000	0,23	-2,6
	Sertralin "Ratiopharm"	1.600.000	16,4	387.000	0,24	-0,6
	Sertralin "Easypharm"	1.163.000	18,8	276.000	0,24	-1,9
	Sertralin "Sandoz"	1.086.000	17,4	278.000	0,26	-0,7
	Sertralin "G.L."	764.000	15,2	163.000	0,21	-2,5
	Sertralin "Interpharm"	428.000	-10,6	102.000	0,24	-0,1
	Sertralin "Stada"	419.000	9,2	132.000	0,32	-2,5
	Sertralin "Krka"	366.000	21,6	95.000	0,26	-0,2
	Sertralin "Bluefish"	302.000	>1.000,0	71.000	0,23	3,0
	Sertralin "Pfizer"	269.000	34,2	59.000	0,22	1,6
	Sertralin "Ranbaxy"	35.000	-27,1	8.000	0,23	-4,6
Fluvoxamin	Floxyfral	159.000	-0,1	137.000	0,86	-0,2
Escitalopram	Cipralex	29.375.000	-3,1	24.840.000	0,85	0,1
	Escitalopram "Sandoz"	689.000	-	216.000	0,31	-
	Escitalopram "Ratiopharm"	339.000	-	106.000	0,31	-
	Escitalopram "Genericon"	199.000	-	60.000	0,30	-
	Pramulex	116.000	-	31.000	0,27	-
	Escitalopram "1A Pharma"	101.000	-	38.000	0,38	-
	Escitalopram "Krka"	70.000	-	25.000	0,35	-
	Escitalopram "Plus Pharma"	53.000	-	15.000	0,29	-
	Escitalopram "Easypharm"	40.000	-	12.000	0,29	-
	Solatcit	36.000	-	11.000	0,30	-
	Escitalopram "Hexal"	12.000	-	3.000	0,27	-
	Escitalopram "Stada"	5.000	-	1.000	0,28	-
	Escitalopram "G.L."	4.000	-	1.000	0,30	-
	Escitalopram "Arcana"	2.000	-	1.000	0,39	-
Summe		**116.311.000**	**1,50**	**56.321.000**	**0,48**	**-2,70**

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/DDD (€)	Veränderung. zu 2013 (%)
Trizyklika						
Clomipramin	Anafranil	418.000	-1,9	185.000	0,44	0,0
Opipramol	Insidon	209.000	-4,0	118.000	0,57	0,0
Amitryptilin	Saroten	4.255.000	-3,9	944.000	0,22	0,1
Tianeptin	Stablon	380.000	6,9	304.000	0,80	0,0
Tetrazyklika						
Maprotilin	Ludiomil	468.000	-17,8	165.000	0,35	3,2
Mianserin	Tolvon	1.008.000	-5,6	723.000	0,72	0,0
	Mianserin "Arcana"	195.000	31,0	120.000	0,62	-0,2
	Mianserin "Ratiopharm"	15.000	-86,1	10.000	0,65	0,8
Mirtazapin	Mirtabene "Ratiopharm"	8.430.000	-1,6	2.939.000	0,35	-0,4
	Mirtel	1.444.000	1,7	448.000	0,31	0,1
	Mirtazapin "Hexal"	1.032.000	11,5	406.000	0,39	0,8
	Mirtazapin "Sandoz"	1.027.000	9,6	380.000	0,37	0,6
	Mirtazapin "Actavis"	553.000	1,9	161.000	0,29	0,1
	Mirtazapin "G.L."	475.000	25,5	102.000	0,21	-1,6
	Mirtazapin "Bluefish"	446.000	13,0	112.000	0,25	-1,1
	Mirtazapin "Stada"	372.000	11,8	100.000	0,27	0,8
	Mirtazapin "Alternova"	298.000	7,9	104.000	0,35	0,0
	Mirtaron	250.000	-5,1	90.000	0,36	0,0
	Mirtazapin "Easypharm"	247.000	19,8	60.000	0,24	0,0
	Mirtazapin "Teva"	72.000	41,3	15.000	0,21	-3,0
	Remeron	8.000	-24,3	13.000	1,64	0,0
RIMA						
Moclobemid	Aurorix	174.000	-7,9	99.000	0,57	-0,2
SNRI						
Venlafaxin	Efectin	7.396.000	-1,1	2.666.000	0,36	0,0
	Venlafaxin "Genericon"	4.019.000	7,0	1.266.000	0,32	-3,6
	Venlafab	3.163.000	-2,5	1.162.000	0,37	0,2
	Venaxibene	1.088.000	-6,1	293.000	0,27	-1,7
	Venlafaxin "Hexal"	802.000	35,8	270.000	0,34	1,2
	Venlafaxin "Bluefish"	755.000	-0,4	214.000	0,28	-0,4
	Venlafaxin "Actavis"	752.000	-5,1	222.000	0,29	-0,1
	Venlafaxin "Sandoz"	708.000	73,5	233.000	0,33	0,3
	Venlafaxin "Easypharm"	614.000	-2,5	213.000	0,35	-0,2
	Venlafaxin "1A Pharma"	583.000	123,0	181.000	0,31	-11,1
	Venlafaxin "Krka"	486.000	-4,1	139.000	0,29	0,0
	Venlafaxin "Stada"	213.000	-2,4	64.000	0,30	-14,1
	Venlafaxin "G.L."	143.000	-6,9	44.000	0,31	-0,9
Milnacipran	Ixel	1.697.000	3,7	1.792.000	1,06	0,1
Duloxetin	Cymbalta	13.718.000	9,7	19.580.000	1,43	0,3
NaRI						
Reboxetin	Edronax	238.000	-9,4	234.000	0,98	-0,1
Andere						
Trazodon	Trittico	19.906.000	6,0	10.509.000	0,53	0,0
Bupropion	Wellbutrin	4.059.000	10,4	6.008.000	1,48	-0,1
Agomelatin	Valdoxan	236.000	-8,4	504.000	2,14	0,0
Vortioxetin	Brintellix	3.000	-	5.000	1,59	-
Johanniskraut	Johanicum	16.000	-24,5	6.000	0,39	15,2
	Jarsin	14.000	-5,3	5.000	0,38	-0,6
	Johanniskraut "Hexal"	5.000	3,5	2.000	0,33	1,0
Kombinationspräparate						
Dosulepin/Diazepam	Harmomed	1.230.000	-10,6	346.000	0,28	-0,2
Amitryptilin-Komb.	Limbitrol	81.000	-69,0	25.000	0,30	0,3
Melitracen/Flupentixol	Deanxit	10.255.000	-4,7	1.013.000	0,10	0,0
Summe		**198.705.000**	**2,7**	**109.530.000**	**0,55**	**-0,5**

Tab. 4.2.10: Verordnungen von Antidepressiva (außer SSRIs), 2014

Einsparpotential

Für Bupropion liegen Ergebnisse aus placebokontrollierten Studien vor, die eine Wirksamkeit belegen. Gemäß den Leitlinien von DGPPN[55] und NICE[57], die keine Überlegenheit einer der neuen Substanzen erkennen können und damit auch keine spezifische Empfehlung abgeben, wurde diese teure Substanz in der Modellrechnung durch ein preisgünstiges SSRI ersetzt, wodurch ein Einsparpotential von etwa 5,1 Mio. € errechnet werden kann. Relevantes Einsparpotential ist besonders durch Verwendung preisgünstiger Generika zu errechnen. Die Verordnung von Escitalopram-Generika setzt sich nur zögerlich durch. Ein weitaus größeres Einsparpotential ergäbe sich durch zurückhaltendere Verordnung und vermehrter Nutzung nichtpharmakologischer Maßnahmen; psychotherapeutische Maßnahmen verursachen jedoch höhere Kosten als pharmakologische.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Duloxetin	3.995.000	10.121.000	862.000	21,58	Preisgünstigstes Präparat
Citaopram	11.384.000	27.810.000	1.632.000	14,34	Preisgünstigstes Präparat
Paroxetin	5.520.000	11.448.000	1.402.000	25,4	Preisgünstigstes Präparat
Sertralin	9.925.000	35.734.000	2.073.000	20,88	Preisgünstigstes Präparat
Escitalopram	25.361.000	31.039.000	16.980.000	66,95	Preisgünstigstes Präparat
Mianserin	852.000	1.217.000	98.000	11,52	Preisgünstigstes Präparat
Mirtazapin	4.930.000	14.655.000	1.709.000	34,66	Preisgünstigstes Präparat
Venlafaxin	6.966.000	20.723.000	985.000	14,14	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**109.530.000**	**198.705.000**	**25.741.000**	**23,5**	

Tab. 4.2.11: Einsparpotential ausgewählter Antidepressiva ohne Ersetzungen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Duloxetin	3.995.000	10.121.000	862.000	21,58	Preisgünstigstes Präparat
Citaopram	11.384.000	27.810.000	1.632.000	14,34	Preisgünstigstes Präparat
Paroxetin	5.520.000	11.448.000	1.402.000	25,4	Preisgünstigstes Präparat
Sertralin	9.925.000	35.734.000	2.073.000	20,88	Preisgünstigstes Präparat
Escitalopram	25.361.000	31.039.000	16.980.000	66,95	Preisgünstigstes Präparat
Mianserin	852.000	1.217.000	98.000	11,52	Preisgünstigstes Präparat
Mirtazapin	4.930.000	14.655.000	1.709.000	34,66	Preisgünstigstes Präparat
Bupropion	6.008.000	4.059.000	5.115.000	85,14	Ersetzen durch SSRI
Venlafaxin	6.966.000	20.723.000	985.000	14,14	Preisgünstigstes Präparat
Duloxetin	19.580.000	13.718.000	16.562.000	84,59	Ersetzen durch SSRI
Agomelatin	504.000	236.000	452.000	89,7	Ersetzen durch SSRI
Johanneskraut	14.000	37.000	2.000	12,71	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**109.530.000**	**198.705.000**	**47.872.000**	**43,71**	

Tab. 4.2.12: Einsparpotential ausgewählter Antidepressiva mit Ersetzungen.

Referenzen

1. Anderson JM: Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord 2000, 58: 19-36.
2. Anonym: Duloxetine: new indication. Depression and diabetic neuropathy: too many adverse effects. Prescrire Int 15: 168-172.
3. Anonym: Neuere Befunde zur Pharmakotherapie schwerer Depressionen. Arzneimittelbrief 2010, 44: 33-36.
4. Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I: Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIS compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. Ann Fam Med 2005, 3: 449-456.
5. Dolder CR, Nelson M, Snider M (2008): Agomelatine treatment of major depressive disorder. Ann Pharmacother 42: 1822-1831.
6. European Medicines Agency (2010): Questions and answers on the review of medicines containing valproate for use in bipolar disorder; abgerufen von www.ema.europa.eu
7. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Härter M, Kromp M, Kaiser T, Kerekes ME Gerken M, Wieseler B: Reboxetine for acute treatment of major depression; systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. BMJ 2010, 341: c4737.
8. Fava GA, Offidani E: The mechanisms of tolerance in antidepressant action, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Aug 20.
9. Fountoulakis KN, Möller HI: Efficacy of antidepressants: a re-analysis and re-interpretation of the Kirsch data. Int J Neuropsychopharmacol 2010, 14: 405-412
10. Gartlehner G Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, Deveaugh-Geiss A, Krebs F.F., Morgan L, Lohr KN: Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: Background paper for the American College of Physicians Ann Int Med 2010, 14 : 734-750
11. Geddes IR, Freemantle N, Mason I, Eccles MP, Boynton I): SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. Update Software Ltd Oxford, The Cochrane Library, Iss. 1., 2001
12. Gibbons RD, Brown CH, Hut K, Marcus SM, Baumikh DK, Erkenmann H: Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on prescriptions and suicide in children and adolescents. Am J Psychiatry 2007, 164: 1356-1363.
13. Healy D (2000): Emergence of antidepressant induced suicidality. Primary Care in Psychiatry 1: 23-28.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen 2009, abgerufen von www.iqwig.de
15. Jureidini IN, Doecke CI, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL: Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. BMJ 2004, 328: 879-883.
16. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Redelnieier DA (2006): The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors in the elderly. Am J Psychiatry 163: 813-821.
17. Kapusta, Aktuelle Daten und Fakten zur Zahl der Suizide in Österreich 2011; abgerufen von www.suizidforschung.at
18. Kirsch I, Dracon BI, Huedo-Medina TB et al.: Initial severity and antidepressant benefit: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administrastion. PloS Med 2008, 5: e45.
19. Lapierre YD: A review of trimipramine 30 years of clinical use. Drugs 38 (suppl 1); 1989: 17-24.
20. Linden M, Westram A (2010): Prescribing a sedative antidepressant for patients at work or on sick leave under conditions of routine care. Pharmacopsychiatry 43: 1-6.
21. MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F et al: Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta- analysis. BMJ 2003, 326: 1014-1019.
22. Möller HI, Baldwin DS, Goodwin G, Kasper S, Okasha A, Stein DI, Tandon R, Versiani M; WPA Section on Pharmacopsychiatry: Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? WPA Section on Pharmacopsychiatry: consensus statement. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008, 258 Suppl 3: 3-23.
23. Moncrieff J: Are antidepressants overrated? A review of methodological problems in antidepressant trials. J Nerv Ment Dis 2001, 189: 288-295.
24. Moret C, Isaac M, Briley M: Problems associated with long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. J Psychopharmacol 2009, 23: 967-974.
25. MTA Cooperative Group: A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder, Arch Gen Psychiatry. 1999 Dec;56(12):1073-86
26. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of American College of Physicians: Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008, 149: 725-733.
27. Rani E Murray ML, Byrne PI, Wong IC: Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. Pediatrics 2008, 121: 1002-1009
28. Rosenberg PB, Dryc LT, Martin BK, Prangakis C, Mintzer IE, Weintraub D, Porsteinsson AP, Schneider LS, Rabins PV, Munro CA, Meinert CL, Lyketsos CG; DIADS-2 Research Group: Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry 2010, 18: 136-145.
29. Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, Grouven U, Kromp M, Kerekes MF, Kreis I, Kaiser T, Becker T, Weinmann S: A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. Acta Psychiatr Scand 2011, 123: 247-265.
30. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I: Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. Br J Psychiatry. 2002 May; 180: 396-404
31. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C, for the American College of Physicians - American Society of Internal Medicine: Clinical guideline 1. Pharmacological treatment of acute major depression and dysthymia. Ann Int Med 2000, 132: 739-742.
32. Spielmans GI: Duloxetine does not relieve painful psychological symptoms in depression. A metaanalysis. Psychother Psychosom 2008, 77: 12-16.
33. Stübner S, Grohmann R, von Strahlendorff I, Rüther E, Möller HI, Müller-Oerlinghaw sen B, Engel R, Horvarth A, Greil W: Suicidality as a rare adverse event of antidepressant medication. Report from the AMSP Multicenter Drug Surveillance Project. J Clin Psychiatry 2010, 71. 1293-1307.
34. Svensson S, Mansfield PR: Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera? Psychother Psychosom 2004, 73: 10-16.

35. Thase ME: Effectiveness of antidepressants: comparative remission rates. J Clin Psychiatry 2003, 64 (Suppl 2): 3-7.
36. Thase ME, Entsuah R, Rudolph RL: Remission rates during treatment with venlafaxine or selective reuptake inhibitors. Br J Psychiatry, 2001, 178: 234-241.
37. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al.: Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 2008, 358: 252-260.
38. Verdel BM, Souverein PC, Egberts TC, van Staa TP, Leufkens HG, de Vries F: Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. Bone 2010, 47: 604-6109.
39. Volz HP, Möller HI, Reimann I, Stoll K: Opipramol for the treatment of somatoform disorders. Results from a placebo-controlled trial. Eur J Neuropsychopharmacol 2000, 10: 211-217
40. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M: Placebo response in studies of major depression. Variable, substantial and growing. JAMA 2002, 287: 1840-1847.
41. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, MCGuire H, Churchill R, Eurukawa TA; Multiple Meta-Analyses of New Generation Antidepressants (MANGA) Study Group: Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2008, 69: 1404-1415.
42. Whitaker R: Anatomy of an epidemic. Magic bullets, psychiatric drugs, and the astonishing rise of mental illness in America. Crown Publishing, New York 2010.
43. Whittington CI, Kendall T, Fonagy P, Cottrcll D, Colgrove A, Boddington E: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. Lancet 2004, 363: 1341-1345.
44. Glezer A, Byatt N, Cook R Jr, Rothschild AJ. Polypharmacy prevalence rates in the treatment of unipolar depression in an outpatient clinic. J Affect Disord. 2009 Sep;117(1-2):18-23
45. Spina E, Trifiro G, Caraci F.: Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. CNS Drugs. 2012 Jan 1;26(1):39-67.
46. Aursnes I, Tvete IF, Gaasemyr J, Natvig B.: Suicide attempts in clinical trials with paroxetine randomised against placebo. BMC Med. 2005 Aug 22;3:14. Review.Aursnes I, Tvete IF, Gaasemyr J, Natvig B.: Even more suicide attempts in clinical trials with paroxetine randomised against placebo.BMC Psychiatry. 2006 Nov 28;6:55.
47. Bielefeldt AO, Danborg PB, Götzsche PC.: Precursors to suicidality and violence on antidepressants: systematic review of trials in adult healthy volunteers.J R Soc Med. 2016 Oct;109(10):381-392.
48. Maund E, Tendal B, Hrobjartsson A, Jorgensen KJ, Lundh A, Schroll J, Gøtzsche PC. Benefits and harms in clinical trials of duloxetine for treatment of major depressive disorder: comparison of clinical study reports, trial registries, and publications. BMJ. 2014 Jun 4;348: g3510.
49. Hughes S, Cohen D, Jaggi R: Differences in reporting serious adverse events in industry sponsored clinical trial registries and journal articles on antidepressant and antipsychotic drugs: a cross-sectional study. BMJ Open. 2014 Jul 9;4(7):e005535.
50. Arzneitelegramm: Beispiel Reboxetin: Publikationsbias führt Ärzte in die Irre, a-t 2019; 41: 111-2
51. Schenk M, Wirz S.: Serotonin syndrome and pain medication: What is relevant for practice? Schmerz. 2015 Apr;29(2):229-51.
52. Greenier E, Lukyanova V, Reede L.: Serotonin syndrome: fentanyl and selective serotonin reuptake inhibitor interactions. AANA J. 2014 Oct;82(5):340-5.
53. Koury KM, Tsui B, Gulur P.: Incidence of serotonin syndrome in patients treated with fentanyl on serotonergic agents. Pain Physician. 2015 Jan-Feb;18(1):E27-30.
54. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit: Möglichkeit des Auftretens eines Serotonin Syndroms bei der gleichzeitigen Anwendung von Fentanyl und serotonergen Arzneispezialitäten, 28.2.2013, abgerufen von basg.at
55. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression: S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015, abgerufen von www.awmf.org am 3.1.2018
56. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R.: Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med. 2008 Jan 17;358(3):252-60
57. National Institute of Clinical Excellence: Depression in adults: recognition and management, Clinical guideline [CG90], 2009, abgerufen von www.nice.org.uk/guidance/cg90

Antidementiva

Bei Antidementiva handelt es sich um Arzneimittel zur Behandlung von Demenzerkrankungen. Die mit Abstand meistverordnete Gruppe der Antidementiva stellen Ginkgo-Präparate dar, gefolgt von Cholinesterasehemmern und Memantin. Die Verfügbarkeit von Generika bei den Cholinesterasehemmern hat zur Kostenreduktion geführt. Ein Drittel der Kosten entfällt auf Ginkgo-Extrakte, die in den letzten Jahren preislich günstiger geworden sind.
Generell ist der Evidenzgrad der klinischen Studien nach GRADE in der Therapie der Demenz als sehr niedrig (Ginkgo), niedrig (z.B. Selegilin) oder moderat (Cholinesteraehemmer) anzusehen, wobei das hohe Bias-Risiko die Qualität der Aussagen reduziert[31].

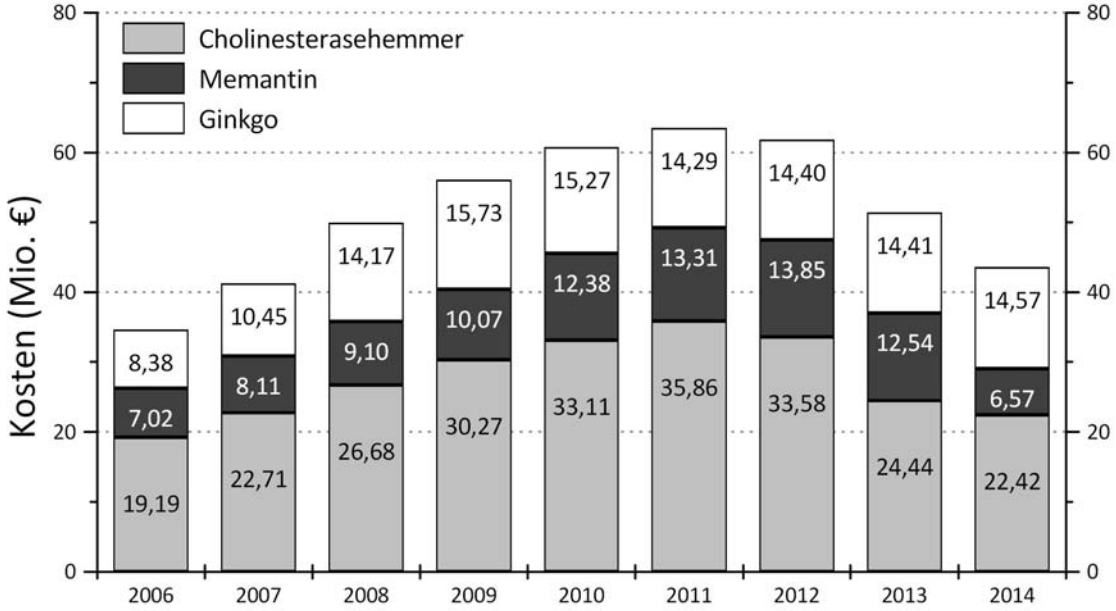

Abb. 4.2.13: Überblick über die Kostenentwicklung von Antidementiva.

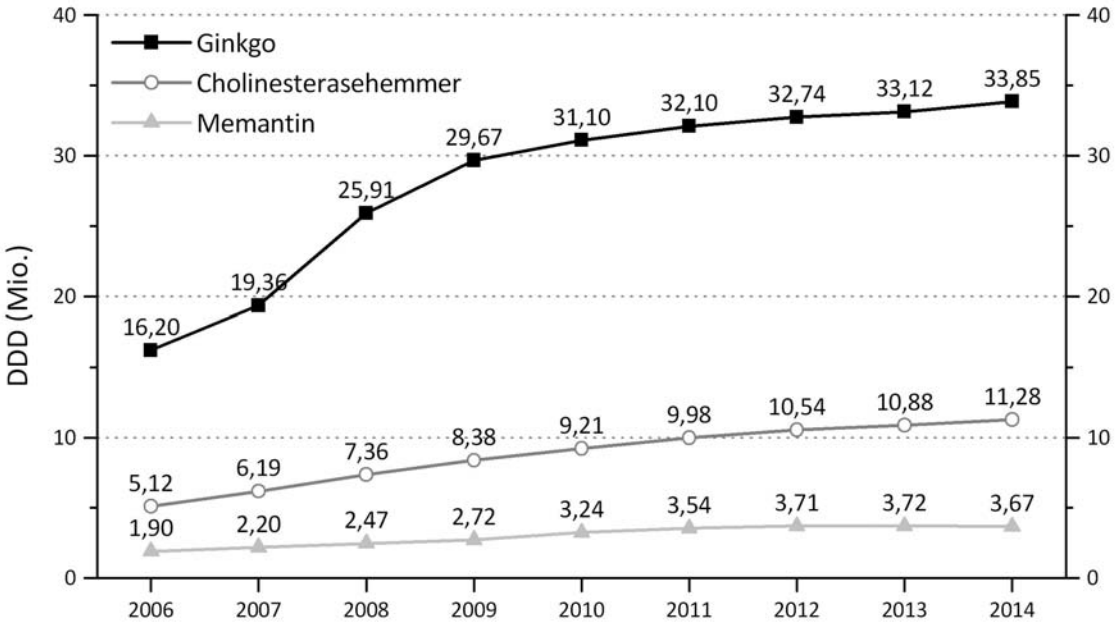

Abb. 4.2.14: Übersicht über die Verordnung von Antidementiva.

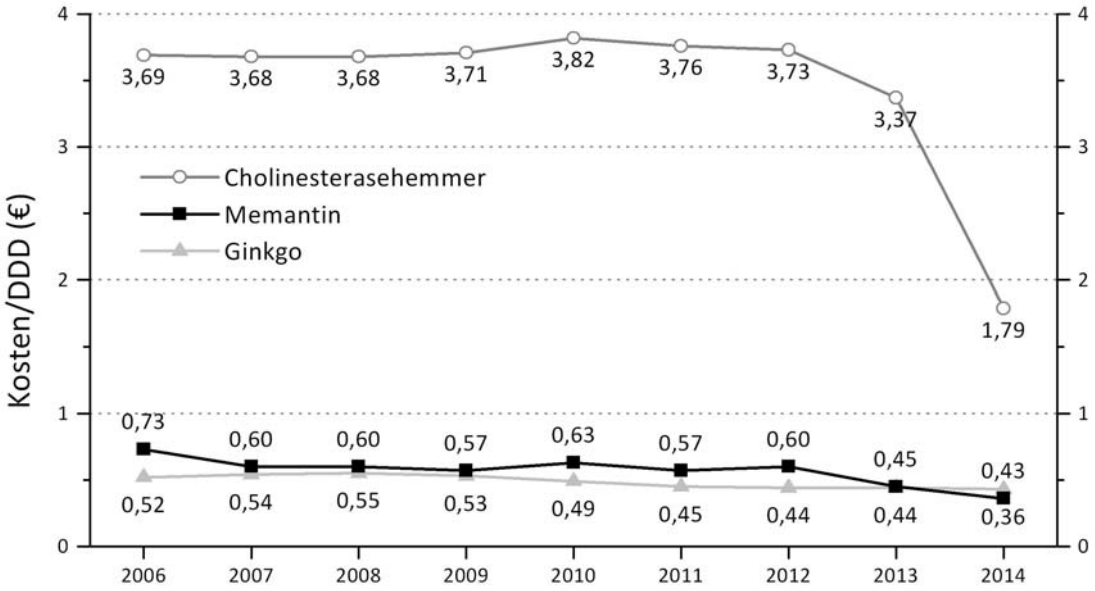

Abb. 4.2.15: Kosten pro DDD bei Antidementiva.

Ginkgoextrakt

Ginkgoextrakt ist das einzige Antidementivum im Grünen Bereich des Erstattungskodex. Der Einsatz bei Mb. Alzheimer wird von der Deutschen S3-Guideline und auch vielen Autoren nicht empfohlen[4,9, 10,14,17], eine chinesische Meta-Analyse (2015) von 9 Studien mit 2561 Patienten kam zu der Aussage, dass Ginkgo 240mg/d im Placebovergleich bei Patienten mit Gedächtnisstörung und Demenz, besonders bei Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen, die Symptomatik stabilisieren bzw. das Fortschreiten verlangsamen kann und spricht von einem günstigen Sicherheitsprofil[32], die FDA-Kanzerogenitätsdaten[25] bleiben in dieser Analyse unberücksichtigt. Eine Cochrane-Metaanalyse von 2009 sieht keinen überzeugenden Hinweis zu Wirkung bei Demenz und Gedächtnisstörungen[4]. Die Leitlinie der DGN[10] von 2016 gibt ein der Empfehlung 42 folgendes an: „Es gibt Hinweise für die Wirksamkeit von Ginkgo Biloba EGb 761 auf Kognition bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz und nicht-psychotischen Verhaltenssymptomen. Eine Behandlung kann erwogen werden“; dabei handelt es sich um eine offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0). In den USA gelten Ginkgoextrakte als Nahrungsergänzungsmittel. Zuletzt durchgeführte Toxizitätsstudien mit Ginkgoextrakt zeigten ein kanzerogenes Potential[24,25,26]; nach derzeit geltenden gesetzlichen Bestimmungen dürfte das Präparat nicht neu zugelassen werden. In letzter Zeit wurden mehrere Meta-Analysen publiziert, die Ginkgoextrakt eine Effektivität zusprechen, auch unter Berufung auf Cochrane-Daten, wobei die Cochrane Collaboration wiederholt von inkonsistenten und nicht überzeugenden Ergebnissen sprach[4,27,28,29]; ein direkter Vergleich in der Effektivität mit anderen Substanzen oder Verfahren liegt nicht vor.

Eine französische Studie mit 2858 Patienten konnte keine Risikoreduktion hinsichtlich der Progredienz des Mb. Alzheimer durch Ginkgo im Vergleich zu Placebo nachweisen[35].

Die Nebenwirkungen (Blutungen an Organen wie Augen, Nase, Gehirn oder Magen-Darm-Trakt, Kopfschmerzen, Schwindel, allergische Reaktionen) dürfen nicht unterschätzt werden.

Ein Argument für die Anwendung bleiben die im Vergleich zu anderen Substanzen niedrigen Therapiekosten[30]; eine Einstufung von Ginkgo als OTC-Präparat bzw. Nahrungsergänzungsmittel analog zu anderen Ländern (wie z.B. den USA) würde ein

relevantes Einsparpotential freisetzen. Auch bei Claudicatio intermittens und Tinnitus findet die Cochrane Collaboration keinen Hinweis auf eine Wirksamkeit[33,34] von Ginkgo.

Cholinesterasehemmer

Der klinische Nutzen der Cholinesterasehemmer in der Therapie von Demenzerkrankungen ist nicht eindeutig: In über 30 Studien zeigt sich eine Wirksamkeit aller drei Präparate (Rivastigmin, Galantamin, Donepezil) bei leichtem bis mittelschwerem Mb. Alzheimer[2,3,5,6,7,15,19], die Besserung kognitiver Symptome bewegt sich allerdings in einem sehr bescheidenen Rahmen (statistisch signifikant, aber klinisch nicht relevant)[3,12,13,21,24], wobei keine der drei Substanzen eine deutliche Überlegenheit zeigt[3,17,18,21]. Die DGN-Leitlinie[10] (in Adaptation der NICE-SCIE Guideline von 2007) erkennt in Empfehlung 30 eine Wirksamkeit in Hinsicht auf die Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten, auf die Besserung kognitiver Funktionen und auf den ärztlichen Gesamteindruck bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz. Dabei handelt es sich um eine offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0: "kann erwogen werden"); es soll die höchstmögliche Dosis angestrebt werden.
Hinsichtlich Lebensqualität und Verbesserung der Pflegebedürftigkeit liegen keine Daten vor[3].
Gemäß den Auflagen des EKO und in Konkordanz mit Fachgesellschaften[10,17] sollen die Substanzen nur nach sorgfältiger Diagnosestellung eines in der Geriatrie erfahrenen Arztes erfolgen. Eine wesentliche Rolle kommt nichtpharmakologischen Therapieverfahren zu.

Memantin

Memantin zeigt bei Patienten mit mäßigem bis schwerem Mb. Alzheimer mäßige Effekte auf Kognition, Alltagsfunktion und klinischen Gesamteindruck[16]. Die Leitlinie des britischen National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE, 2011[11]) empfiehlt die Anwendung von Memantin nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber Cholinesterasehemmern[17], die DGN-Leitlinie von 2016 rät von der Verwendung bei leichter Alzheimer-Demenz ab (Empfehlungsgrad A) und spricht auch keine Empfehlung für die Add-on-Therapie zu Acetylcholinesterasehemmern aus[10].

Nootropika

Nootropika sind laut ASVG von der Erstattung durch die Krankenkassen ausgeschlossen; es wurden im Jahr 2014 lediglich etwa 7.000 € für diese Präparategruppe aufgewandt, der Großteil davon für Piracetam. Im Tierexperiment zeigt diese Substanz Steigerungen im Lernen und Gedächtnis, beim Menschen führte eine Langzeitstudie trotz hoher Dosierung zu keinen Effekten auf den psychopathologischen Status sowie auf Verhalten und Alltagsaktivität[8]; ein Cochrane-Review zeigt keinen Benefit bei Demenz oder in kognitiven Studien[11] – lediglich in herstellergesponserten Reviews[23] fand sich ein Benefit.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/DDD (€)	Veränderung. zu 2013 (%)
Donepezil	Aricept	2.693.000	-18,0	3.274.000	1,22	-0,6
	Donepezil "Genericon"	779.000	34,4	883.000	1,13	-0,5
	Donepezil "Ratiopharm"	547.000	29,0	568.000	1,04	-7,6
	Donepezil "Actavis"	499.000	43,2	519.000	1,04	-8,2
	Donepezil "Pfizer"	353.000	14,3	433.000	1,23	0,3
	Donepezil "Sandoz"	283.000	26,8	320.000	1,13	0,2
	Donepezil "Krka"	274.000	25,3	311.000	1,14	-1,0
	Donepezil "Stada"	218.000	42,3	223.000	1,02	-9,0
	Donepezil "Bluefish"	137.000	67,2	140.000	1,02	-9,5
	Donepezil "Accord"	134.000	159,4	138.000	1,03	-10,0
	Donepezil "Arcana"	71.000	-10,5	75.000	1,06	-1,70
	Donepezil "1A Pharma"	56.000	-	57.000	1,02	-
	Demelan	5.000	4,6	5.000	1,15	-0,9
Rivastigmin	Exelon	3.427.000	-1,7	12.810.000	3,74	-11,1
	Rivastigmin "Ratiopharm"	181.000	>1.000,0	444.000	2,46	-4,0
	Rivastigmin "Sandoz"	68.000	194,1	143.000	2,11	-2,8
	Rivastigmin "Actavis"	54.000	222,7	116.000	2,15	-8,3
	Nimvastid	44.000	141,2	99.000	2,27	-2,9
	Rivastigmin "Stada"	35.000	56,0	73.000	2,08	-4,6
	Permente	11.000	7,9	28.000	2,56	-1,9
	Rivastigmin "Genericon"	3.000	-22,9	8.000	2,38	0,3
Galantamin	Reminyl	934.000	-21,2	1.153.000	1,23	-34,0
	Galantamin "Krka"	194.000	-12,8	241.000	1,24	-14,4
	Galantamin "Sandoz"	106.000	33,2	130.000	1,23	-6,7
	Galantamin "Easypharm"	72.000	98,8	93.000	1,28	-2,2
	Galantamin "Ratiopharm"	61.000	>1.000,0	73.000	1,20	-12,5
	Galantamin "Actavis"	46.000	364,4	58.000	1,26	-6,9
Memantin	Ebixa	1.189.000	-35,8	2.313.000	1,95	-44,2
	Axura	1.148.000	-27,4	2.261.000	1,97	-44,2
	Memantine "Merz"	537.000	274,6	851.000	1,58	-7,5
	Memantin "HCS"	368.000	167,0	571.000	1,55	-11,4
	Memantin "Ratiopharm"	261.000	>1.000,0	348.000	1,33	-17,1
	Memolan	46.000	-	60.000	1,29	-
	Memantin "Genericon"	44.000	-	56.000	1,27	-
	Memantin "1A Pharma"	31.000	>1.000,0	41.000	1,30	-14,2
	Memantin "Sandoz"	31.000	>1.000,0	39.000	1,26	-22,9
	Memantin "Easypharm"	13.000	>1.000,0	17.000	1,33	-16,7
	Memantin "Stada"	7.000	-	9.000	1,26	-
Ginkgo	Cerebokan	23.387.000	8,4	9.245.000	0,40	0,0
	Tebofortan	10.466.000	-9,4	5.329.000	0,51	0,0
	Ceremin	2.000	-14,4	1.000	0,71	6,2
Summe		**48.815.000**	**2,3**	**43.559.000**	**0,89**	**-17,1**
Nootropika						
Piracetam	Cerebryl	6.000	12,3	2.000	0,23	-0,6
Summe		**7.000**	**5,5**	**2.000**	**0,36**	**-20,4**

Tab. 4.2.13: Verordnungen von Antidementiva 2014.

Einsparpotential

Laut Guideline der DGN[10] liegen keine ausreichenden Hinweise für klinisch relevante Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen Cholinesterasehemmer vor, weshalb in der Modellrechnung teurere Substanzen durch preisgünstigere ersetzt wurden.
Alternativ wurde eine Berechnung auf der Basis der Wahl preisgünstiger Arzneimittel ohne Ersetzungen berechnet.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Donepezil	6.947.000	6.049.000	719.000	10,36	Preisgünstigstes Präparat
Rivastigmin	13.722.000	3.823.000	5.771.000	42,05	Preisgünstigstes Präparat
Galantamin	1.748.000	1.413.000	53.000	3,00	Preisgünstigstes Präparat
Mementin	6.567.000	3.676.000	1.899.000	28,91	Preisgünstigstes Präparat
Ginkgo	14.575.000	33.854.000	1.143.000	7,84	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**43.559.000**	**48.815.000**	**9.584.000**	**22,00**	

Tab. 4.2.14: Einsparpotential bei Antidementiva ohne Ersetzungen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Donepezil	6.947.000	6.049.000	719.000	10,36	Preisgünstigstes Präparat
Rivastigmin	13.722.000	3.823.000	9.748.000	71,04	Ersetzen durch Donepezil
Galantamin	1.748.000	1.413.000	53.000	3,00	Preisgünstigstes Präparat
Mementin	6.567.000	3.676.000	1.899.000	28,91	Preisgünstigstes Präparat
Ginkgo	14.575.000	33.854.000	1.143.000	7,84	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**43.559.000**	**48.815.000**	**13.561.000**	**31,13**	

Tab. 4.2.15: Einsparpotential bei Antidementiva mit Ersetzungen.

Referenzen

1. AD2000 Collaborative Group: Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet 2004, 363: 2105-2115.
2. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E: Alzheimers disease. Lancet 2011, 377: 10194031.
3. Birks J : Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(l); CD00593.
4. Birks J, Grimley Evans J: Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia.: Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD003120.
5. Birks J, Harvey RJ: Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25; (1): CD001190.
6. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki NI, Holt FE: Rivastigmine for Alzheimer`s disease. Cochrane Database Syst Rev 2009, 2: CD001 191.
7. Blennow K, de Leon MI, Zetterberg H: Alzheimer's disease, Lancet 2006, 368: 387-403.
8. Croisile B, Trillct M. Fondami I, Laurent B, Mauguière F, Billardon M: Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. Neurology 1993, 43: 301-305.
9. DeKosky ST, Williamson ID et. al.; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study lnvestigators: Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. JAMA 2008, 300; 2253-2262.
10. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie: S3-Leitlinie Demenzen 2009, abgerufen von www.dgn.org
11. Flicker L, Grimley Evans J: Piracetam for dementia or cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(2).
12. Hansen RA, Gartlchner G, Webb AP. Morgan LC, Moore CG, Jonas DE: Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis, Clin Interv Aging 2008, 3: 211 - 225.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern bei Patienten mit Alzheimer Demenz, auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen, 2007. abgerufen von www. iqwig.de
14. Janßen IM, Sturtz S, Skipka G, Zentner A, Velasco Garrido M, Busse R (2010): Ginkgo biloba in Alzheimer's disease: a systematic review. Wien Med Wochenschr 160: 539-546.
15. Loy C, Schneider L: Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Ian 25; (1): CD001747.
16. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N: Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD003154.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE technology appraisal guidance 217: Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of NICE technology appraisal guidance 111), 2011; abgerufen von www.nice.org.uk
18. Neugroschl J, Sano M: Current treatment and recent clinical research in Alzheimer's disease. Mt Sinai I Med 2010, 77: 3-16.
19. Petersen RC et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group: Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med 2005, 352: 2379-2388.
20. Qaseeni A, Snow V, et. al; American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel on Dementia : Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med 2008, 148, 370-378.
21. Raina P, Santaguida P et al.: Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. Ann Intern Med 2008, 148: 379-397.
22. Schneider LS: Ginkgo and AD: Key negatives and lessons from GuidAge. Lancet Neurology 2012 Oct;11(10):836-7
23. Winblad B: Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. CNS Drug Rev 2005, II: 169-182
24. Winblad B, Gauthier S, Scinto L, Feldman H, Wilcock GK, Truyen L, Mayorga AI, Wang D, Brashear HR, Nye IS; The GAL-INT-11/18 Study Group: Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. Neurology 2008, 70: 2024-2035.
25. National Toxicology Progam, NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of Ginkgo biloba extract in rats and mice (gavage studies), abgerufen von http://ntp.niehs.nih.gov/
26. Arzneitelegramm: Nebenwirkungen: Ginkgo biloba extrakt: Krebs in Tierstudien, a-t 2013/44: 47
27. Laver K, Dyer S, Whitehead C, Clemson L, Crotty M.: Interventions to delay functional decline in people with dementia: a systematic review of systematic reviews. BMJ Open. 2016 Apr 27;6(4): e010767
28. Tan MS, Yu JT, Tan CC, Wang HF, Meng XF, Wang C, Jiang T, Zhu XC, Tan L: Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2015;43(2):589-603.
29. Hashiguchi M, Ohta Y, Shimizu M, Maruyama J, Mochizuki M.; Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. J Pharm Health Care Sci. 2015 Apr 10;1:14.
30. Rainer M, Mucke H, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGb 761 in the treatment of dementia: a pharmacoeconomic analysis of the Austrian setting. Wien Klin Wochenschr. 2013 Jan;125(1-2):8-15.
31. Butler R, Radhakrishnan R.: Dementia. BMJ Clin Evid. 2012 Sep 10;2012. pii: 1001.
32. Tan MS, Yu JT, Tan CC, Wang HF, Meng XF, Wang C, Jiang T, Zhu XC, Tan L: Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2015;43(2):589-603.
33. Nicolaï SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Stokmans RA, Broos PP, Teijink JA.; Ginkgo biloba for intermittent claudication, Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 6;(6):CD006888.
34. Hilton MP, Zimmermann EF, Hunt WT., Ginkgo biloba for tinnitus. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;(3):CD003852.
35. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, Grandjean H, Pasquier F, Piette F, Robert P, Touchon J, Garnier P, Mathiex-Fortunet H, Andrieu S; GuidAge Study Group.Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2012 Oct;11(10):851-9.

4.2.5. Benzodiazepine

Benzodiazepine beeinflussen den $GABA_A$-Chloridkanal durch allosterische Modulation. Sie wirken angstlösend, sedativ/hypnotisch, antiepileptisch (besonders Diazepam) und teilweise auch zentral muskelrelaxierend. Benzodiazepine finden sich in den ATC-Gruppen Antiepileptika (N03AE), Hypnotika/Sedativa (N05C), Anxiolytika (N05D); das Benzodiazepin Tetrazepam (im Jahr 2013 vom Markt genommen) war unter den zentralen Muskelrelaxantien (ATC: M03B) eingestuft. Da alle Benzodiazepine verschiedene Wirkungen zeigen, sollen alle Benzodiazepine in diesem Kapitel gelöst von ihrer ATC-Einteilung zusammengefasst werden. Ebenfalls hier angeführt sind Benzodiazepin-Analoga und andere Anxiolytika – sie machen aber nur einen kleinen Teil der Verordnungen aus. Aufgrund der niedrigen Preise vieler Benzodiazepine ist davon auszugehen, dass analog zu z.B. Deutschland[32] eine relevante Menge an Benzodiazepinen auf Kosten der Patienten (Selbstzahler) bzw. auf Privatrezept abgegeben wird und die Verordnungszahlen von Benzodiazepinen und Analoga noch deutlich höher sind. Trotz des fehlenden Neuheits¬wertes haben sich die Preise der Benzodiazepine kaum gesenkt.

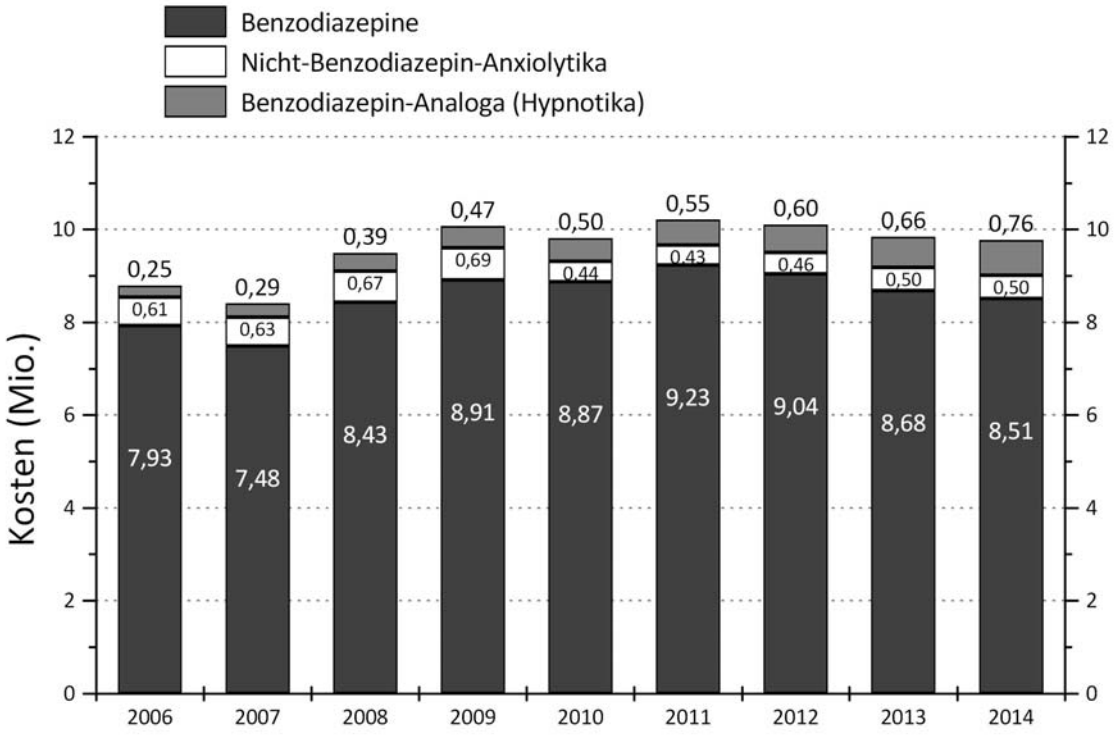

Abb. 4.2.16: Kosten von Hypnotika, Tranquillantien und Anxiolytika.

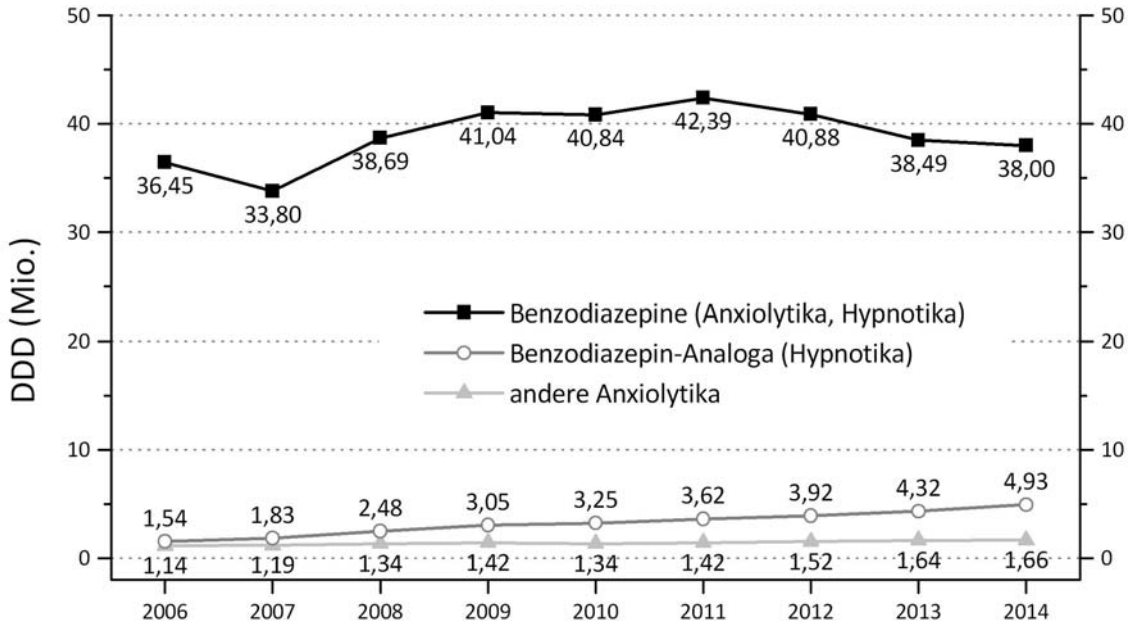

Abb. 4.2.17: Verordnung von Hypnotika, Tranquillantien und Anxiolytika.

Aufgrund ihrer Wirkung können Benzodiazepine für unterschiedliche Indikationen eingesetzt werden (Epilepsie, Muskelrelaxation z.B. vor Physiotherapie, Angststörungen, Prämedikation vor Anästhesie, Schlafstörungen).

Die Behandlungsbedürftigkeit von Schlafstörungen ist insbesondere dann gegeben, wenn Schlafstörungen mindestens 3x wöchentlich über einen Monat auftreten[1,3,21,22]. Selbst dann soll die Behandlung mit Benzodiazepinen nur als Überbrückungsmaßnahme (laut Fachinformation über einen Zeitraum von maximal 2 Wochen) dienen, da verhaltenstherapeutische Maßnahmen effektiver sind[2,5,14,20,23,29,14], in der Praxis jedoch mit deutlich höheren Kosten verbunden wären. Tatsächlich lassen die Verordnungszahlen die Vermutung zu, dass diese Präparate auch über längere Zeit verordnet werden[4,26,27]. Wichtigste Nebenwirkung der Langzeittherapie ist die Abhängigkeit. Vor allem Präparate mit längerer Wirkdauer und wirksamen Metaboliten zeigen eine Tendenz zur Akkumulation, besonders bei nachlassender Leber- und Nierenfunktion im Alter[15,16,19]. Die Anwendung von Benzodiazepinen in der Geriatrie wird als problematisch angesehen[28,10]. Beim alten Menschen ist das Risiko der Abhängigkeit erhöht, darüber hinaus kommt es zu Gedächtnisstörungen, Verwirrtheitszuständen, Sedierung (auch tagsüber), Bewegungs- und Koordinationsstörungen: 75% der Sturzereignisse in Krankenanstalten im Senium erfolgen unter der Einwirkung von Benzodiazepinen[8,9]. Die Langzeitnebenwirkungen können Erkrankungsbildern wie Demenz, Depression und Angststörungen ähneln – die Langzeitapplikation kann die genannten Krankheiten aber auch auslösen[26]. Die Verwendung von Benzodiazepinen bei Menschen über 65 erhöht das Risiko, an Demenz zu erkranken, um 50%[4,10,28].

In der Priscus-Liste scheinen die meisten Benzodiazepine als „für alte Menschen nicht geeignete Präparate“ auf[13].

Trotz aller Erkenntnisse über sachgerechte Therapie von Schlafstörungen, aber auch von Angststörungen – in beiden Fällen sollte ein Rückgang der Verordnungen zu erwarten sein - zeigte sich eine bis 2011 ständig steigende Zunahme; rein rechnerisch erhalten etwa 100.000 Patienten täglich Benzodiazepine.

Der Knick in der Verordnungskurve im Jahre 2007 (hier wurde das Suchtmittelgesetz verschärft, um Missbrauch einzuschränken) lässt auch eine hohe Verordnungszahl im Rahmen der Substitution von Suchtmitteln oder auch einen gewissen Anteil an missbräuchlicher

Verordnung erahnen. Der Verordnungsknick im Jahre 2009 ist wohl auf die mit der Kostenreduktion durch die Reduktion des Steuersatzes häufigere Abgabe auf Kosten des Patienten bzw. Verschreibung auf Privatrezept zurückzuführen. Flunitrazepam darf seit 2012 nur mehr auf Suchtgiftrezept (mit Vignette) abgegeben werden[32]. Mit dieser Maßnahme soll auch Rezeptfälschungen Einhalt geboten werden.

Benzodiazepin-Analoga gelten als Alternative zu Benzodiazepinen; wenngleich sie ein geringeres Abhängigkeitspotential aufweisen sollen, so ist auch ihr Nebenwirkungspotential besonders im Senium nicht zu vernachlässigen. Die Verordnungen dieser Substanzen sind allerdings aufgrund des leichten Zugangs zu Benzodiazepinen in Österreich gering. In anderen Ländern werden aufgrund zunehmender Verordnungsbeschränkungen alternative Substanzen, wie z.B. Antihistaminika der 1. Generation, eingesetzt[35]. Daten zur Effektivität in der Behandlung von Schlafstörungen beim alten Menschen liegen hierzu nicht vor[29,30].

Tetrazepam wurde besonders zu Prämedikation vor Physiotherapie eingesetzt; im Jahr 2013 wurden 2 Mio. Tagesdosen verordnet. Aufgrund gravierender Nebenwirkung wurde die Zulassung im Jahr 2013 ruhend gestellt (siehe Kapitel „Muskelrelaxantien“)[34].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/DDD (€)	Veränderung. zu 2013 (%)
Anxiolytika						
Diazepam	Gewacalm	2.339.000	6,9	362.000	0,15	18,2
	Psychopax	2.206.000	8,9	406.000	0,18	0,0
	Stesolid	48.000	6,9	107.000	2,22	-5,2
Oxazepam	Praxiten	8.808.000	3,4	3.041.000	0,35	-0,2
	Anxiolit	2.631.000	-8,1	792.000	0,30	0,0
Lorazepam	Temesta	4.293.000	9,5	787.000	0,18	0,1
Bromazepam	Lexotanil "Roche"	1.339.000	4,2	334.000	0,25	0,1
	Bromazepam "Genericon"	362.000	6,6	83.000	0,23	0,1
Clobazam	Frisium	264.000	5,8	47.000	0,18	0,0
Alprazolam	Xanor	3.077.000	9,6	457.000	0,15	-0,2
	Alprazolam "Ratiopharm"	869.000	14,3	109.000	0,12	0,3
	Alprastad	176.000	14,2	22.000	0,12	0,5
Hydroxycin	Atarax	1.656.000	1,2	505.000	0,30	0,1
Summe Anxiolytika		**28.070.000**	**4,7**	**7.051.000**	**0,25**	**-0,5**
Hypnotika und Sedativa						
Nitrazepam	Mogadon	634.000	-0,6	91.000	0,14	0,0
Flunitrazepam	Somnubene	1.924.000	-4,5	179.000	0,09	-0,2
	Rohypnol "Roche"	140.000	-81,7	52.000	0,37	210,1
Triazolam	Halcion	7.503.000	12,5	1.236.000	0,16	0,00
	Noctamid	224.000	2,9	36.000	0,16	0,0
Midazolam	Dormicum	22.000	1,	115.000	5,19	1,2
	Midazolam "Erwo"	13.000	-3,8	54.000	4,10	2,5
	Midazolam "Delevo"	3.000	73,2	11.000	3,62	-10,8
	Midazolam "Accord"	2.000	-1,8	8.000	4,22	-1,6
Brotizolam	Lendorm	1.119.000	12,4	179.000	0,16	0,0
Zopiclon	Somnal	12.000	18,4	4.000	0,31	-0,3
Zolpidem	Zoldem	3.015.000	13,1	464.000	0,15	1,3
	Zolpidem "Hexal"	837.000	17,0	105.000	0,13	0,0
	Zolpidem "Ratiopharm"	819.000	17,7	129.000	0,16	-0,2
	Ivadal	202.000	9,2	53.000	0,26	0,0
	Mondeal	43.000	-3,2	6.000	0,13	3,0
Melantonin	Circadin	48.000	17,2	43.000	0,88	1,9
Andere	Passedan	173.000	23,1	24.000	0,14	6,2
	Hova	24.000	5,9	8.000	0,35	2,5
	Nervenruh	17.000	55,9	6.000	0,34	11,6
Summe Hypnotika und Sedativa		**16.775.000**	**5,70**	**2.814.000**	**0,17**	**3,10**

Tab. 4.2.16: Verordnung von Benzodiazepinen, Analoga und Melatonin.

Einsparpotential

Die Verordnungszahlen der Benzodiazepine erscheinen insgesamt als zu hoch. Bei zurückhaltender Verschreibung unter Beachtung der Indikationen und Kontraindikationen sowie der Erkenntnisse zur Therapie der Insomnie lässt ein Einsparpotential von etwa 1 Mio. € erwarten – andererseits würden z.B. durch Psychotherapie weitaus höhere Kosten entstehen. Die Benzodiazepine können für unterschiedliche Indikationen verordnet werden, wobei die Indikationen aus den Verordnungszahlen nicht hervorgehen. Eine detaillierte Modellrechnung zum Einsparpotential von Benzodiazepinen kann daher nicht erstellt werden; Beim Ersetzen durch Benzodiazepin-Analoga oder preisgünstige Benzodiazepine derselben Kategorie (Wirkdauer) lässt sich ein Einsparpotential von etwa 650.000 € errechnen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Bromazepam	417.000	1.701.000	26.000	6,21	Preisgünstigstes Präparat
Alprazolam	587.000	4.123.000	57.000	9,66	
Summe Anxiolytika	**7.051.000**	**28.070.000**	**83.000**	**1,17**	
Midazolam	188.000	40.000	42.000	22,42	Preisgünstigstes Präparat
Zolpidem	758.000	4.917.000	122.000	16,16	
Summe Hypnotika und Sedativa	**2.814.000**	**16.775.000**	**165.000**	**5,85**	

Tab. 4.2.17: Einsparpotential bei Benzodiazepinen und Analoga ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Bromazepam	417.000	1.701.000	160.000	38,32	Ersetzen durch Alprazolam
Alprazolam	587.000	4.123.000	57.000	9,66	Preisgünstigstes Präparat
Hydroxyzin	505.000	1.656.000	290.000	57,35	Ersetzen durch Alprazolam
Summe Anxiolytika	**7.051.000**	**28.070.000**	**506.000**	**7,18**	
Nitrazepam	91.000	634.000	9.000	9,70	Ersetzen durch z.B. Zolpidem
Flunitrazepam	230.000	2.064.000	33.000	14,52	
Triazolam	1.236.000	7.503.000	261.000	21,10	
Lormetazepam	36.000	224.000	7.000	18,75	
Midazolam	188.000	40.000	183.000	97,21	
Brotizolam	179.000	1.119.000	34.000	18,75	
Zopiclon	4.000	12.000	2.000	57,92	
Zolpidem	758.000	4.917.000	123.000	16,18	Preisgünstigstes Präparat
Summe Hypnotika und Sedativa	**2.814.000**	**16.775.000**	**651.000**	**23,13**	

Tab. 4.2.18: Einsparpotential bei Benzodiazepinen und Analoga mit Ersetzungen

Referenzen

1. American Academy of Sleep Medicine: The international classification of sleep disorders. 2nd Ed. , 2005
2. Anonym: Sleep complaints: Whenever possible, avoid the use of sleeping pills Prescrire Int. 2008 Oct;17(97):206-12.
3. Becker HE Mayer G, Penzel T: Schlafstörungen und schlafbezogene Atmungsstörungen. Internist 2004, 45: 57-81.
4. Carclinali DP, Golombek DA: Let there be sleep - on time. Lancet 2009, 373: 439- 441.
5. Clarenbach P, Steinberg R, Weeß HG, Berger M, Hajak G et al: Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der Insomnie. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin DGSM. Nervenarzt, 1995 66: 723-729.
6. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen. Somnologie 2009, 13: 4-160., abgerufen von www.charite.de
7. Englert S, Linden M: Differences in self-reported sleep complaints in elderly persons living in the community who do or do not take sleep medication. J Clin Psychiatry 1998, 59: 137-144.
8. French DD, Campbell R, Spehar A, Cunningham F, Foulis P: Outpatient medications and hip fractures in the US: a national veterans study Drugs Aging. 2005;22(10):877-85.
9. Glass IR, Sproule BA, Herrmann N, Streiner D, Busto UE: Acute pharmacological effects of temazepam, diphenhydramine, and valerian in healthy elderly subjects. J Clin Psychophamiacol 2003, 23: 260-268.
10. Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE : Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. BMJ 2005 Nov 19;331(7526):1169
11. Happe S: Excessive daytime sleepiness and sleep disturbances in patients with neurological diseases: epidemiology and management. Drugs 2003, 63: 2725-2737.
12. Hohagen P, Rink K, Kappler C, Schramm E, Riemann D, Weyerer S, Berger M: Prevalence and treatment of insomnia in general practice. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 1993, 242: 329-336.
13. S. Holt, S. Schmiedl, P. A. Thürmann, PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen, Stand 01.02.2011; abgerufen von www.priscus.net
14. Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW: Cognitive behavior therapy and pharrnacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. Arch lntern Med 2004, 164: 1888-1896.
15. Klotz U: Benzodiazepin-Hypnotika; Pharmakokinetik. In: Riederer P, Laux G, Pöldinger W (Hrsg): Neuropsychopharmaka, Bd 2. Springer-Verlag, Wien 1995.
16. Lader M: Clinical Pharmacology of Benzodiazepines. Ann Rev Med 1987, 38: 19-28.
17. Lader MH: Implications of hypnotic flexibility on patterns of clinical use. Int J Clin Pract 2001, 116 (Suppl): 14-19.
18. Morgan K, Dixon S, Mathers N, Thompson J, Tomeny M: Psychological treatment for insomnia in the management of long-term hypnotic drug use: a pragmatic randomised controlled trial. Br J Gen Pract 2003, 53: 923-928.
19. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population, Expert Opin Drug Saf. 2004 Sep;3(5):485-93.
20. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DI, Edinger JD, Espie CA, Lidistein KL: Psychological and behavioral treatment of insomnia. Sleep 2003, 29: 1398-1414.
21. Ohayon MM: Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Med Rev 2003, 6: 97-111.
22. Sateia MI, Nowell PD: Insomnia. Lancet. 2004, 364: 1959-73.
23. Schenck CH, Mahowald MW, Sack RL: Assessment and management of insomnia. JAMA 2003, 289(19): 2475-2479.
24. Schapira AH: Restless legs syndrome: an update on treatment options. Drugs 2004, 64: 149- 158.
25. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M: Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med. 2008, 4: 487-504.
26. Simen S, Hajak G, Schlaf G, Westenhöfer I, Rodenbeck A, Bandel B, Pudel V, Rüther E: Chronifizierung von Schlafbeschwerden. Nervenarzt 1995, 66: 686-695.
27. Weyerer S, Dilling H: Prevalence and treatment of insomnia in the community: Results from the upper Bavarian field study. Sleep 14: 392-398., 1991
28. Wiegand MH: Arzneimittelbehandlung von Schlafstörungen im Alter. Internist 2003, 44: 1187-1192.
29. Wilson SL Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, Britton TC, Crowe C, Dijk DJ, Espie CA, Gringras P, Hajak G, ldzikowski C, Krystal AD, Nash IR, Selsick H, Sharpley AL, Wade AG (2010): British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. J Psychopharmacol. 24: l577-1601.
30. Montgomery P, Lilly J., Insomnia in the elderl , BMJ Clin Evid. 2007 Oct 1;2007.
31. Alessi C, Vitiello MV., Insomnia (primary) in older people: non-drug treatments, BMJ Clin Evid. 2015 May 13;2015.
32. Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen: Hypnotika und Sedativa in: Arzneiverordnungsreport 2012, Herausgegeben von Schwabe U. und Paffrath D.,Springer Verlag ISBN 978-3-642-29241-5
33. Verordnung der Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales über den Verkehr und die Gebarung mit psychotropen Stoffen (Psychotropenverordnung –PV) StF: BGBl. II Nr. 375/1997, Änderung BGBl. II Nr. 358/2012
34. European Medicines AgencyTetrazepam-containing medicines suspended across the EU, abgerufen von http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Tetrazepam_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000015.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f, am 10.10.2015
35. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Somnologie 2009, · 13:4–160

4.2.6. Andere Mittel für das Nervensystem

Arzneimittel bei Suchterkrankungen

Arzneimittel zur Entwöhnung werden bei Nikotin-, Ethanol- und Opiatabhängigkeit verwendet. Die Therapie der Alkoholabhängigkeit mit Disulfiram hat in der Vergangenheit keinen Durchbruch gebracht[4,5]. Arzneimittel zur Nikotinentwöhnung sind durch das ASVG von der Erstattung durch die Krankenkassen ausgenommen.

Opiatabhängigkeit

In der Therapie der Opiatabhängigkeit ist laut WHO die Substitutionstherapie als Alternative zur Entzugstherapie die effektivste pharmakologische Therapie[1,3]. Patienten unter Substitutionstherapie können in die Gesellschaft und das Berufsleben re-integriert werden. An Substanzen stehen Methadon und Buprenorphin zur Verfügung; in Ausnahmefälle kann auch retardiertes Morphin verordnet werden (§23c Suchtmittelverordnung, 2006 eingefügt und seit 2007 in Kraft). Methadon wird hauptsächlich magistraliter verordnet und abgegeben – diese Verordnungen scheinen hier nicht auf. Die Verordnung von Präparaten zur Substitution erfolgt durch zur Substitution zugelassene Ärzte auf speziellen Substitutionsrezepten, die Abgabe erfolgt durch Apotheken, die Einnahme muss im Regelfall vor den Augen des Pharmazeuten erfolgen.
Die Substitutionstherapie mit Morphin ist international unüblich; es gibt keinen ATC-Eintrag für Morphin in der Substitution. Im Gegensatz dazu findet sich mit Substitol ein Morphinpräparat auf Platz 16 der umsatzstärksten Präparate in Österreich. Außer den in der Tabelle gelisteten, speziell zur Entzugstherapie indizierten Morphinpräparaten werden aber auch Morphine zur Schmerztherapie in der Substitution eingesetzt.
Es wurde und wird ein Missbrauch besonders mit retardiertem Morphin betrieben[3,9]: Die Retardtabletten werden aufgelöst und intravenös injiziert. Diese leicht zugängliche Möglichkeit des Missbrauches könnte für die laut Drogenberichten hohe Beliebtheit von Morphin bei den Suchtkranken mitverantwortlich sein[12]. Der in den Retardpräparaten enthaltene Hilfsstoff Talkum führt dabei zur gravierenden Nebenwirkungen (Talcose, eine Talkum-Ablagerung bzw. Embolie in verschiedenen Organen)[11]. Berichte von Mitarbeitern von Drogeneinrichtungen und Betroffenen (typischerweise in den einschlägigen Internetforen), aber auch Medienberichte zeugen davon, dass es sich beim intravenösen Missbrauch von retardiertem Morphin um eine weit verbreitete Praxis zu handeln scheint. Systematische wissenschaftliche Untersuchungen hierzu werden nicht durchgeführt; lediglich Case-Reports zu besonderen Einzelfällen werden publiziert[10], jedoch keine Österreichischen Fälle. In Deutschland wurde Substitol 2015 zur Substitution zugelassen. Die Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin empfiehlt bei der Verordnung von Substitol *„besonders auf Zeichen von Missbrauch zu achten und entsprechend Sorgfalt bei der Ausstellung von Take-Home-Verordnungen walten zu lassen. Das Präparat wird auf dem Schwarzmarkt eine begehrte Ware sein, da es injizierbar ist und von der Wirkung her dem Heroin am nächsten kommt“*[13]. Dies deckt sich mit den österreichischen Erfahrungen.
Die Daten zu Buprenorphin in den Abbildungen 4.2.18 und 4.2.19 enthalten auch buprenorphinhaltige Kombinationspräparate.

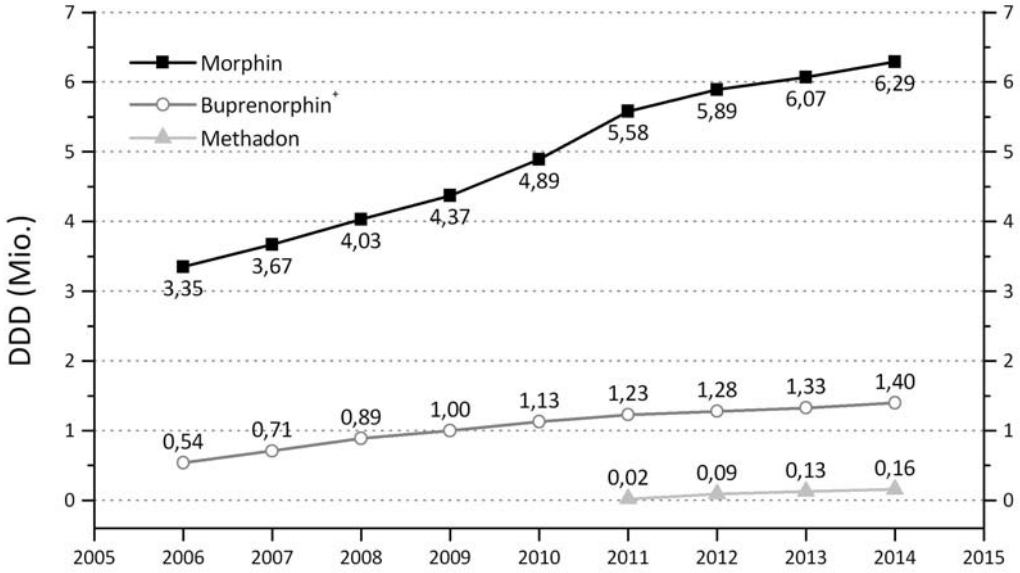

Abb. 4.2.18: Verordnungen der 3 meistverordneten Mittel zur Opiat-Substitution.

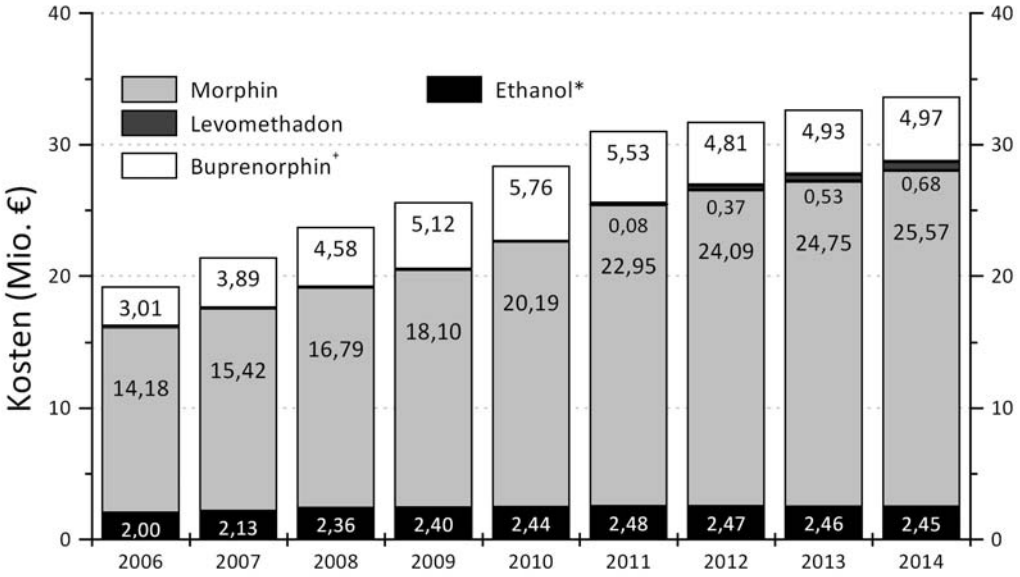

Abb. 4.2.19: Kosten der 3 umsatzstärksten Substanzen zur Behandlung von Opiat-Abhängigkeit und der Substanzen zur Therapie der Ethanol-Abhängigkeit.

+ incl. Buprenorphin-Kombinationen
* Substanzen zur Therapie der Ethanolabhängigkeit

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/DDD (€)	Veränderung. zu 2013 (%)
Nikotin*						
Nikotin	Nicotinell	2.000	7,8	3.000	1,82	-3,9
	Nicorette	1.000	25,4	3.000	2,27	4,8
Vareniclin	Champix	1.000	-52,3	4.000	3,63	0,9
Ethanol*						
Disulfiram	Antabus	192.000	-4,8	60.000	0,31	0,0
Acaprosat	Campral	114.000	-8,9	265.000	2,32	-0,2
Naltrexon	Revia	490.000	-7,8	1.344.000	2,74	0,0
	Dependex	290.000	25,6	644.000	2,22	0,0
	Naltrexon "Hexal"	50.000	-7,3	128.000	2,56	0,0
Nalmefen	Selincro	2.000	886,4	7.000	4,92	-5,4
Opiate*						
Morphin	Substitol	4.868.000	2,5	19.492.000	4,00	0,0
	Compensan	1.421.000	7,2	6.077.000	4,28	-1,1
Buprenorphin	Subutex	1.033.000	0,6	3.781.000	3,66	0,2
	Bupensan	197.000	5,1	561.000	2,85	0,3
	Buprenorphin "Hexal"	55.000	>1.000,0	136.000	2,46	2,1
Methadon	L-Polamidon	162.000	29,0	682.000	4,21	-0,1
Buprenorphin/Naloxon	Suboxone	111.000	-7,0	493.000	4,45	-17,7
Summe		**8.988.000**	**3,5**	**33.680.000**	**3,75**	**-0,5**

Tab. 4.2.19: Verordnung von Präparaten bei Suchterkrankungen.

*bezeichnet die Droge, zu deren Entwöhnung die jeweiligen Substanzen zugelassen sind

Einsparpotential

Die Problematik der Substitutionstherapie mit Morphin wurde obenstehend ausführlich behandelt. In der Modellrechnung wurden die Morphin-Präparate durch Buprenorphin ersetzt, wodurch sich ein Einsparpotential von über 10 Mio. € errechnet. Das Ersetzen durch magistrales Methadon würde weitere Einsparungen ermöglichen. Bei Buprenorphin-Präparaten kann durch Wahl des jeweils preislich günstigsten Präparates ein Einsparpotential von etwa 1,5 Mio. € erzielt werden.
Präparate zur Nikotin-Entwöhnung wurden gemäß den Vorgaben des ASVG aus der Kalkulation genommen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Nikotin	6.000	3.000	1.000	9,06	Preisgünstigstes Präparat
Naltrexon	2.116.000	830.000	274.000	12,93	Preisgünstigstes Präparat
Buprenorphin	4.479.000	1.285.000	1.317.000	29,41	Preisgünstigstes Präparat

Tab. 4.2.20: Einsparpotential bei Substanzen zur Entwöhnung ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Nikotin	6.000	3.000	6.000	100,00	Keine Erstattung
Naltrexon	2.116.000	830.000	274.000	12,93	Preisgünstigstes Präparat
Morphin	25.568.000	6.288.000	10.099.000	39,50	Ersetzen
Buprenorphin	4.479.000	1.285.000	1.317.000	29,41	Preisgünstigstes Präparat
Methadon	682.000	162.000	283.000	41,51	Ersetzen
Buprenorphin/Naloxon	493.000	111.000	221.000	44,75	Ersetzen

Tab. 4.2.21: Einsparpotential bei Substanzen zur Entwöhnung mit Ersetzungen.

Referenzen

1. Bart G, Maintenance medication for opiate addiction: the foundation of recovery. J Addict Dis. 2012;31(3):207-25.
2. Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gerschel T: Misuse of medicines in the European Union: a systematic review of the literature. Eur Addict Res. 2012;18(5):228-45.
3. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, Fry-Smith A, Day E, Lintzeris N, Roberts T, Burls A, Taylor RS: Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2007 Mar;11(9):1-171, iii-iv.
4. Heather N Disulfiram treatment for alcoholism, BMJ. 1989 Aug 19;299(6697): 471-2.
5. Miller PM, Book SW, Stewart SH. Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review. Int J Psychiatry Med. 2011;42(3):227-66
6. Weigl M, Busch M, Grabenhofer-Eggerth A, Türscherl E, Wirl C: Bericht zur Drogensituation 2011, ÖBIG 10.2011, ISBN 978-3-85159-160-6, abgerufen von www.goeg.at
7. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg): Arzneiverordnungsreport 2011, Springer Verlag Heidelberg, ISBN 978-3-642-21991-7
8. Zäunder G: Drogenreport Österreich; Koks, Ecstasy, Gras - Falsche Träume, egoth Verlag 1. Aufl. 2006
9. Exemplarische Zeitungsberichte zur Missbrauchsproblematik:
   - Substitol-Ring verkaufte in Wels Drogenersatzstoffe um 885.000€, Tageszeitung „Der Standard“ vom 3.8.2012
   - Wiener Substitol-Dealer versorgte Grazer Markt, Tageszeitung „Kleine Zeitung“ vom 9.4.2008
   - Der Staat als Dealer? Die Zeit online, http://www.zeit.de/2013/18/heroin-substitut-oesterreich
   - Arbeitsloser als Substitol-Händler überführt, Oberösterreichische Nachrichten vom 26.6.2012.
   - Substitol: Ersatzdroge aus dem Spucknapf, Kleine Zeitung vom 7.5.2009
   - Pärchen verdiente mit Substitol 230.000 Euro - Rezepte erschlichen, Kronen Zeitung vom 6.5.2011
   - Ermittlungen in Drogenstation, Tiroler Tageszeitung vom 15.04.2013
10. B. Kringsholm, P. Christoffersen: Lung and heart pathology in fatal drug addiction: A consecutive autopsy study Forensic Sci Int, 34 (1987), pp. 39-51
11. Weigl M., Gesundheitsgefahren durch intravenöse Applikation von Talkum, Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen (ÖBIG), abgerufen von www.akzept.org/pdf/aktuel_pdf/nr8/Talkum_Bericht.pdf
12. Weigl M et al: Bericht zur Drogensituation 2014, Herausgeber: Gesundheit Österreich, ISBN 978 -3-85159-187-3
13. Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin e.V.: dgs-info extra zur Einführung von oralem retardierten Morphin (Substitol®) in der Substitutionsbehandlun , abgerufen von www.dgsuchtmedizin.de am 17.10.2015

Psychostimulanzien

Psychostimulanzien besitzen eine anregende Wirkung auf das zentrale Nervensystem. In dieser Gruppe ist das Amphetamin Methylphenidat, der selektive Noradrenalin-wiederaufnahmehemmer Atomoxetin und Modafinil, eine Substanz mit unbekannter Wirkungsweise, eingeordnet.
Die Verordnungen nach DDD haben in der Vergangenheit kontinuierlich zugenommen, erst seit 2011 zeigt sich eine Abflachung der Kurve. Auf Atomoxetin entfallen nur etwa 3,6% der verordneten DDDs, aufgrund des vergleichweise hohen Preises verursacht das Präparat etwa 32% der Gesamtkosten.

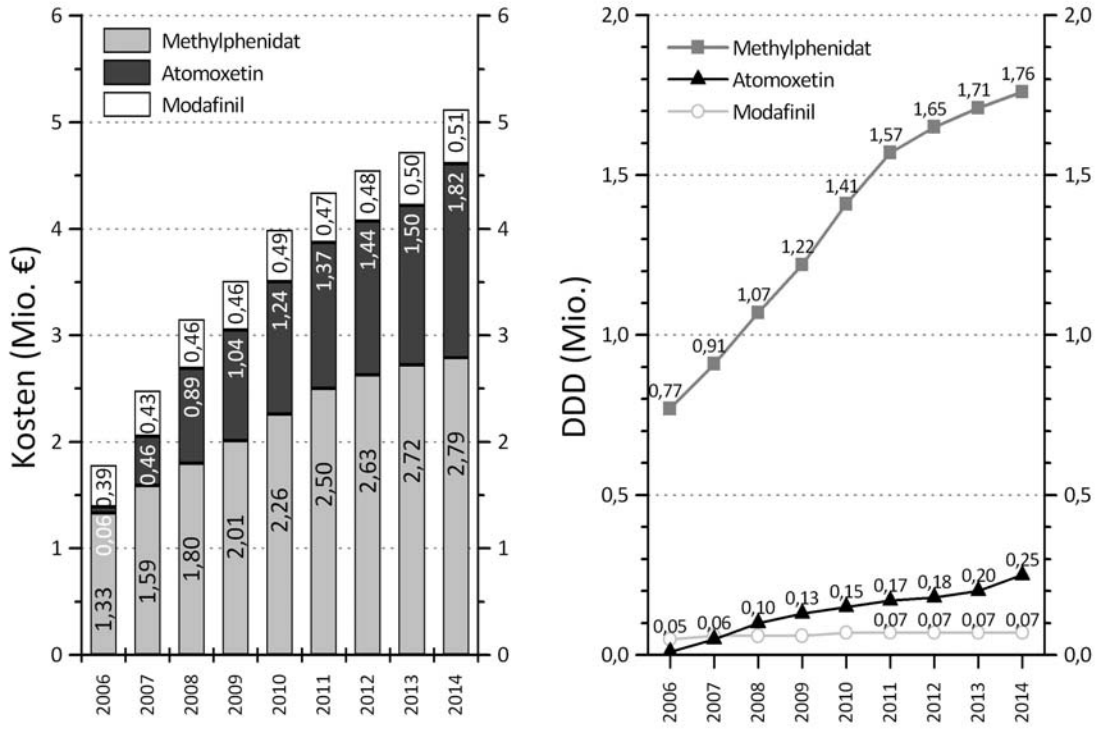

Abb. 4.2.20: Kosten und Verordnungen von Psychostimulanzien.

Amphetamine werden seit langer Zeit in der Therapie verschiedener Indikationen eingesetzt, Methamphetamin (Handelsname Pervitin) wurde im sog. Dritten Reich eingesetzt, um Soldaten wach zu halten (Pervitin war bis 1941 rezeptfrei erhältlich)[5,6]. Bis heute werden Amphetamine wie Dexamphetamin z.B. in der US Air Force zur Steigerung der Wachheitsgrades bei Piloten auf Langstreckenmissionen („Go-Pills“) eingesetzt[35,36]; zunehmend kommen hierbei alternative Substanzen wie z.B. Modafinil[37] zum Einsatz. Aufgrund von Nebenwirkungen und Suchtpotential wurden Amphetamine sukzessive vom Markt genommen bzw. verboten; in Frankreich war das Amphetaminderivat Benfluorex (Mediator) bis 2009 als Appetitzügler zugelassen; das Präparat soll dort für bis zu 1800 Todesfälle verantwortlich sein[37-38]. Diverse Amphetamine werden weiterhin als illegale Drogen missbraucht (z.B. Methamphetamin als „Crystal Meth“)[1,36,39].
1948 wurde Dexamphetamin als Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) eingeführt[7,8]. Auch wenn sich Methylphenidat als effektiv im Vergleich zu nichtmedikamentösen Maßnahmen zeigte, so lagen für die Anwendung bei ADHS – bei den bekannten negativen Erfahrungen in der Langzeitanwendung von Amphetaminen aus der Geschichte – keine Langzeiterfahrungen vor. Nach breiter Einführung zeigten sich sukzessive die typischen Amphetaminnebenwirkungen wie Halluzinationen, kardiovaskuläre Erkrankungen und plötzliche Todesfälle[9,10]. Mit den Jahren wurde zudem das Outcome

relativiert[2,3,13]. Auffallend ist trotz der gebotenen strengen Indikationsstellung die zuweilen großzügig erscheinende Verordnungstendenz, die zudem stark vom sozialen Status abzuhängen scheint[11]. Atomoxetin scheint dem Methylphenidat in der Therapie des ADHS unterlegen zu sein, wobei die Evidenzlage noch verbesserungswürdig ist[12,14]; die Substanz ist jedoch deutlich teurer als Methylphenidat. Für Homöopathische Präparate in der Therapie des ADHS liegt kein Nachweis einer Wirkung vor[4].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/DDD (€)	Veränderung. zu 2013 (%)
Methylphenidat	Ritalin	871.000	0,3	1.084.000	1,24	1,0
	Concerta	799.000	1,8	1.587.000	1,99	-1,7
	Medikinet	90.000	68,3	118.000	1,30	8,6
Modafinil	Modasomil	72.000	2,8	509.000	7,12	-0,1
Atomoxetin	Strattera	251.000	27,7	1.825.000	7,27	-4,9
	Cerebryl	6.000	12,3	2.000	0,23	-0,6
Summe		**2.090.000**	**5,6**	**5.129.000**	**2,45**	**2,7**

Tab. 4.2.22: Verordnung von Stimulantien, 2014

Einsparpotential

Die Kalkulation des Einsparpotentials bei Stimulantien erfolgte auf Basis des preisgünstigsten Methylpenidat-Präparates.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Methylphenidat	2.788.000	1.761.000	592.000	21,25	Günstigstes Präparat
Summe	**5.129.000**	**2.090.000**	**592.000**	**11,55**	

Tab. 4.2.23: Einsparpotential bei Stimulantien durch Wahl preisgünstiger Präparate

Antivertiginosa

Betahistin wirkt auf Histaminrezeptoren (Agonist am H_1-Rezeptor, Antagonist am H_3-Rezeptor). Unter anderem soll die Substanz die Durchblutung des Innenohrs verbessern, weshalb Betahistin zur Behandlung des Mb. Menière zugelassen ist[16,18]. Laut einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration konnte allerdings keine Wirksamkeit nachgewiesen werden[17]. Cinnarizin soll laut Fachinformation Gefäßwände durch Antagonisierung und Inhibierung vasoaggressiver Substanzen (z.B. Histamin, Serotonin, Vasopressin, Angiotensin) schützen. Zusätzlich besitzt die Substanz eine Wirkung auf Kalziumkanäle. In nur kleinen Studien (Metaanalysen liegen hier nicht vor) zeigte sich die Substanz insbesondere in Kombination mit Betahistin als effektiv bei Vertigo (Schwindel) augrund unterschiedlicher Erkrankungen[40,41]. Hinsichtlich der DDD-Kosten ist das fixe Kombinationspräparat Arlevert (Betahistin+Cinnarizin) sechsmal so teuer wie die Einzelpräparate.
Das Antihistaminikum Diphenhydramin wird im Kapitel „Allergie“ beschrieben und gelistet.
Flunarizin ist ein Kalziumantagonist und H_1-Antihistaminikum. In seiner Wirkung bei Vestibulärschwindel scheint es dem Betahistin unterlegen zu sein, es eignet sich aber in der Migräneprophylaxe bei Patienten mit bestehenden Kontraindikationen gegenüber z.B. Betablockern, wobei EPMS-Störungen seine Anwendung limitieren[19,42].
Schwabe[19] zählt aufgrund mangelnden Wirknachweises die Gruppe der Antivertiginosa zu den *Arzneimitteln mit umstrittener Wirkung*.

Zentrale Muskelrelaxantien

Tetrazepam wurde als Muskelrelaxans bei schmerzreflektorischer Muskelverspannung, spastischen Syndromen und als Prämedikation vor Physiotherapie eingesetzt, wobei im Jahre 2013 2 Mio. DDDs abgegeben wurden. Aufgrund zahlreicher Todesfälle durch schwere

Hautschäden (Erythema multiforme, Steven-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom) empfahl die EMA 2013 das Ruhendstellen der Zulassung von Tetrazepam-haltigen Präparaten in der EU[20,30-31]; als Alternative in dieser Indikation werden nun andere Benzodiazepine eingesetzt, was aus pharmakologischer Sicht als nicht unbedenklich anzusehen ist.

Baclofen ist ein Agonist am $GABA_B$-Rezeptor. Die Substanz ist indiziert bei zentral bedingten Spasmen (z.B. bei Multipler Sklerose, spastische Paralyse nach Spinaltrauma, Spastizität nach Apoplex, angeborene Spastizität bei Kindern)[23,25-28]; bei Alkoholabhängigkeit wird es zur Zeit kontroversiell diskutiert[21,22], die Cochrane Collaboration spricht aufgrund insuffizienter Daten keine Empfehlung in dieser Indikation aus[27]; in der chronischen Therapie wurde zuletzt Schlafapnoe beschrieben[29].

Auch Tizanidin eignet sich bei Muskelspasmen durch zentrale oder periphere Nervenschäden als Alternative zu Baclofen. Es ist strukturverwandt zu Clonidin (ein sog. „zentraler Blutdrucksenker“) und zeigt entsprechende Nebenwirkungen (Hypotension, Sedierung)[23,24].

Bei Spastizität aufgrund Rückenmarksverletzungen ist die Evidenzlage laut Cochrane Collaboration bezüglich der pharmakologischen Therapie unzureichend, um konkrete Empfehlungen aussprechen zu können[25].

Weitere Substanzen

Bei diesen Substanzen handelt es sich um Arzneimittel zur Therapie seltener ZNS-Erkrankungen, die zumeist als Orphan-Drugs registriert sind. Tafamydis ist als Orphan-Drug zur Behandlung der familiären Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 zugelassen. Fampridin ist ein reversibler Kaliumkanal-Blocker, der zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose zugelassen ist. Ebenfalls in der Therapie der MS wird Dimethylfumarat eingesetzt; es reduziert die Häufigkeit der Schübe, das Auftreten von MS-Läsionen im Gehirn und soll das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen.

Riluzol ist zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS), einer degenerativen Erkrankung des motorischen Nervensystems, zugelassen. Natriumoxybat ist zur Behandlung von Narkolepsie mit Kataplexie bei erwachsenen Patienten zugelassen.

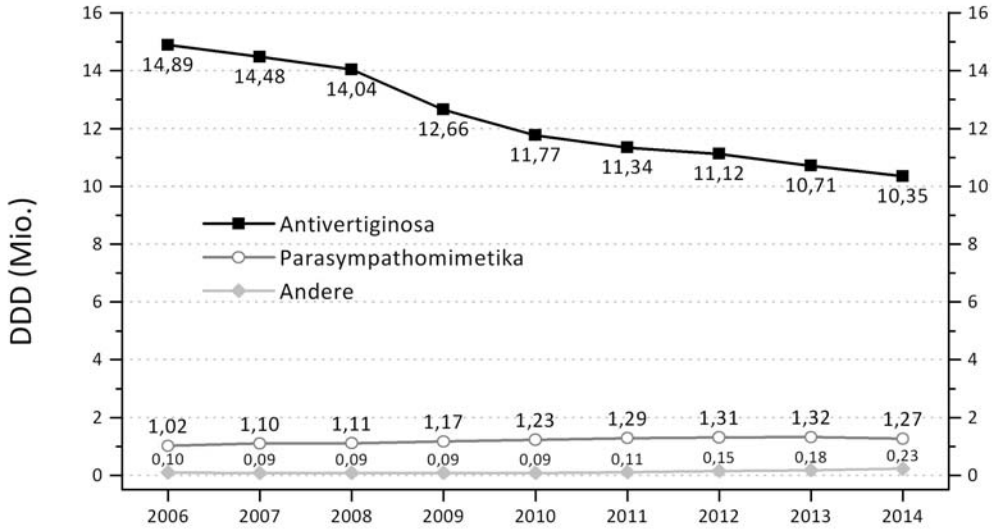

Abb. 4.2.21: Verordnungen von Antivertiginosa, Parasympathomimetika und weiteren Psychpharmaka

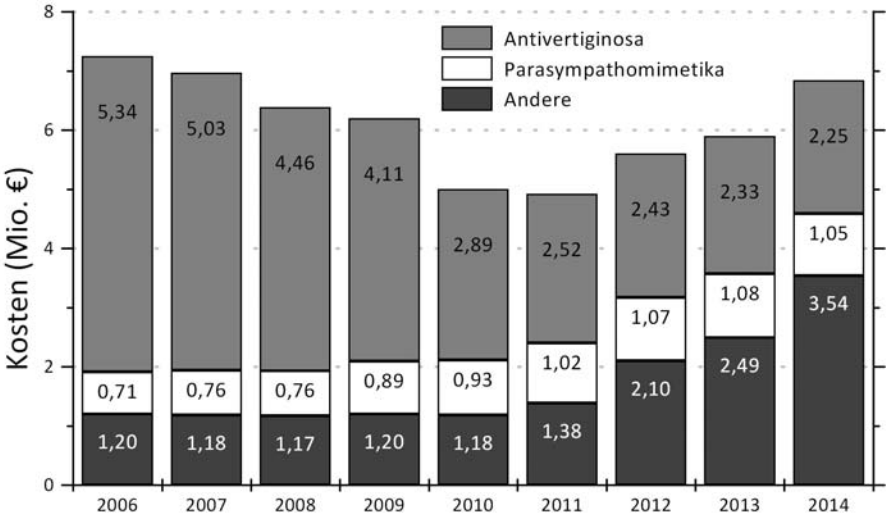

Abb. 4.2.22: Kosten von Antivertiginosa, Parasympathomimetika und weiteren Psychopharmaka

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/DDD (€)	Veränderung. zu 2013 (%)
Parasympathomimietika						
Pyridostigmin	Mestinon	564.000	2,6	447.000	0,79	0,0
Myocholin	Myocholine-Glenwood	663.000	-9,2	514.000	0,78	0,4
Pilocarpin	Salagen	46.000	7,8	90.000	1,95	0,0
Summe		**1.274.000**	**-3,7**	**1.052.000**	**0,83**	**0,8**
Antivertiginosa						
Betahistin	Betahistin "Ratiopharm"	3.990.000	1,1	737.000	0,18	0,2
	Betaserc	3.072.000	-8,2	759.000	0,25	-0,1
	Betahistin "Actavis"	1.930.000	4,3	349.000	0,18	0,1
	Betahistin "Arcana"	651.000	4,1	116.000	0,18	-1,0
Flunarizin	Sibelium	698.000	-3,2	274.000	0,39	0,0
Cinnarizin-Komb.	Arlevert	8.000	9,3	17.000	2,19	-0,8
Summe		**10.348.000**	**-3,4**	**2.252.000**	**0,22**	**-0,1**
Andere						
Johanniskraut	Neurapas	1.000	-11,2	1.000	1,18	0,1
Riluzol	Rilutek	84.000	-8,9	573.000	6,86	-25,7
	Riluzol "Easypharm"	7.000	93,9	40.000	5,64	-10,0
	Riluzol "Stada"	5.000	613,	26.000	5,68	-0,9
Natriumoxybat	Xyrem	13.000	8,	199.000	15,85	0,0
Tetrabenazin	Tetmodis	23.000	4,	354.000	15,71	0,0
Fampridin	Fampyra	85.000	69,9	1.423.000	16,66	-22,3
Tafamidis	Vyndaqel	1.000	>1.000,0	364.000	433,80	0,0
Dimethylfumarat	Tecfidera	11.000	-	555.000	50,41	
Summe		**229.000**	**26,60**	**3.538.000**	**15,48**	**12,2**

Tab. 4.2.24: Verordnung von Antivertiginosa, zentralwirksamen Muskelrelaxantien sowie weiteren Psychopharmaka

Komb: Kombinationen

Einsparpotential

Die Kalkulation des Einsparpotentials bei Stimulantien erfolgte auf Basis preisgünstiger Präparate; weiteres Einsparpotential ließe sich durch die oben diskutierte gebotene zurückhaltendere Verordnung erzielen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Betahistin	1.960.000	9.642.000	226.000	11,53	Preisgünstigstes Präparat
Riluzol	639.000	95.000	101.000	15,79	Preisgünstigstes Präparat

Tab. 4.2.25: Einsparpotential bei Betahistin und Riluzol durch Wahl preisgünstiger Präparate

Referenzen

1. A, Heuser G, Kales JD, Rickles WH, Rubin TR, Scharf MB, Ungerleider JT, Winters DW; Drug Dependency: Investigations of Stimulants and Depressants; Ann Intern Med. 1969;70(3):591-614.
2. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Leibson CL, Jacobsen SJ.: Long-term stimulant medication treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a population-based study. J Dev Behav Pediatr. 2014 Sep;35(7):448-57.
3. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Nogueira M, Casas M. Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 6. Art. No.: CD007813.
4. Heirs M, Dean ME. Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD005648.
5. Liebendörfer: Pervitin in der Hand des praktischen Nervenarztes; in: Münchener medizinische Wochenschrift (1940), 43, S. 1182–1183.
6. Speer, E: Das Pervitinproblem. Dtsch. Ärztebl. 71 (1941), S. 4–6 und S. 15–19
7. Remschmidt H; Global ADHD Working Group: Global consensus on ADHD/HKD, Attention deficit hyperactivity disorder; Eur Child Adolesc Psychiatry. 2005 May;14(3):127-3
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS): Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults, NICE clinical guideline 72, Issued: September 2008 last modified: March 2013, guidance.nice.org.uk/cg72
9. Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, Kleinman M, Duan N, Olfson M, Greenhill L, Cooper T. Sudden death and use of stimulant medications in youths; Am J Psychiatry. 2009 Sep;166(9):992-1001.
10. Dalsgaard S, Kvist AP, Leckman JF, Nielsen HS, Simonsen M.; Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2014 Aug;24(6):302-10.
11. Hjern A, Weitoft GR, Lindblad: Social adversity predicts ADHD-medication in school children--a national cohort study; Acta Paediatr. 2010 Jun;99(6):920-4.
12. Bedard AC, Stein MA, Halperin JM, Krone B, Rajwan E, Newcorn JH.Differential impact of methylphenidate and atomoxetine on sustained attention in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Psychol Psychiatry. 2014 Jun 19.
13. Pringsheim T, Steeves T., Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders; Ann Pharmacother. 2006 Jun;40(6):1134-42.
14. Gibson AP, Bettinger TL, Patel NC, Crismon ML: Atomoxetine versus stimulants for treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 12;8:CD009776.
15. Liira J, Verbeek JH, Costa G, Driscoll TR, Sallinen M, Isotalo LK, Ruotsalainen JH.: Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 12;8:CD009776.
16. Lacour M, van de Heyning PH, Novotny M, Tighilet B.: Betahistine in the treatment of Ménière's disease. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007 Aug;3(4):429-40.
17. James AL, Burton MJ.: Betahistine for Menière's disease or syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1):CD001873.
18. Phillips JS, Prinsley PR.: Prescribing practices for Betahistine; Br J Clin Pharmacol. 2008 Apr;65(4):470-1.
19. Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungsreport 2011, Springer-Verlag, ISBN 978-3-643-21991-7
20. European Medicines Agency: Recommendation by PRAC to be considered by CMDh for final position: PRAC recommends suspension of tetrazepam-containing medicines, 11 April 2013, EMA/225675/2013, abgerufen von www.ema.europa.eu
21. Smadja J, Paradis M: Baclofen: Innovative treatment or French controversy? Rev Med Interne. 2014 Aug 28. pii: S0248-8663(14)00618-3.
22. NN: Baclofen and severe alcohol dependence: an uncertain harm-benefit balance as of early 2013; Prescrire Int. 2013 Sep;22(141):214-7.
23. Bass B, Weinshenker B, Rice GP, Noseworthy JH, Cameron MG, Hader W, Bouchard S, Ebers GC. Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. Can J Neurol Sci. 1988 Feb;15(1):15-9.
24. Kamen L, Henney HR 3rd, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. Curr Med Res Opin. 2008 Feb;24(2):425-39.
25. Taricco M, Adone R, Pagliacci C, Telaro E.; Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001131.
26. Dario A, Tomei G. A benefit-risk assessment of baclofen in severe spinal spasticity. Drug Saf. 2004;27(11):799-818.
27. Liu J, Wang LN.: Baclofen for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 3;(4):CD008502.
28. Bakheit AM: The pharmacological management of post-stroke muscle spasticity.; Drugs Aging. 2012 Dec;29(12):941-7.
29. Kheder A, Nair KP.: Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. Pract Neurol. 2012 Oct;12(5):289-98.
30. Olivier PY, Joyeux-Faure M, Gentina T, Launois SH, d'Ortho MP, Pépin JL, Gagnadoux F. Severe Central Sleep Apnea Associated With Chronic Baclofen Therapy: A Case Series.Chest. 2016 May;149(5):e127-31.
31. Arzneitelegramm: Tödliche Hautschäden unter Tetrazepam, a-t 2013, 44:24
32. Arzneitelegramm: Schwere Hautschäden unter Tetrazepam, a-t 1999, Nr. 5:55-6
33. Emonson DL, Vanderbeek RD.: The use of amphetamines in U.S. Air Force tactical operations during Desert Shield and Storm. Aviat Space Environ Med. 1995 Mar;66(3):260-3:
34. Gore RK, Webb TS, Hermes ED.: Fatigue and stimulant use in military fighter aircrew during combat operations. Aviat Space Environ Med. 2010 Aug;81(8):719-27.
35. Estrada A, Kelley AM, Webb CM, Athy JR, Crowley JS.: Modafinil as a replacement for dextroamphetamine for sustaining alertness in military helicopter pilots. Aviat Space Environ Med. 2012 Jun;83(6):556-64.
36. Vearrier D, Greenberg MI, Miller SN, Okaneku JT, Haggerty DA.: Methamphetamine: history, pathophysiology, adverse health effects, current trends, and hazards associated with the clandestine manufacture of methamphetamine. Dis Mon. 2012 Feb;58(2):38-89.
37. Mullard A.: Mediator scandal engulfs French compensation body; Lancet. 2013 May 25;381(9880):1803.
38. Casassus B.: Drug scandal exposes French regulators to public ire, Nat Med. 2011 Feb;17(2):144.
39. Weigl M. et al, Bericht zur Drogensituation 2014, GÖG/ÖBIG 2014, abgerufen von www.sozialministerium.at
40. Djelilovic-Vranic J, Alajbegovic A, Tiric-Campara M, Volic A, Sarajlic Z, Osmanagic E, Todorovic L, Beslagic O.Betahistine or Cinnarizine for treatment of Meniere's disease. Med Arch. 2012;66(6):396-8.
41. Scholtz AW, Steindl R, Burchardi N, Bognar-Steinberg I, Baumann W.: Comparison of the therapeutic efficacy of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate with betahistine in vestibular neuritis: a randomized, double-blind, non-inferiority study. Clin Drug Investig. 2012 Jun 1;32(6):387-99.

42. Todd PA, Benfield P.: Flunarizine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in neurological disorders. Drugs. 1989 Oct;38(4):481-99.

4.3. Immunsystem: Immunsuppression, Immunstimulation

In diesem Kapitel werden die Immunstimulanzien (ATC: L03), die Immunsuppressiva (ATC: L04) und die Immunglobuline (ATC: J06) behandelt. In der Klassifikation nach ATC sind in der Gruppe L auch die Tumortherapeutika eingeordnet (ATC: L01, L02); diese werden – gemäß der Zuordnung zu den Indikationsgruppen – in einem eigenen Kapitel behandelt. Die Immunglobuline und Immunsera sind nach ATC unter „Infektionen" eingeordnet, da die Hauptindikationen einst in der Therapie schwerer Infektionskrankheiten bzw. in der passiven Immunisierung lagen. Da nunmehr die Indikationen hauptsächlich in der Immunstimulation liegen (Substitution bei Immunmangelkrankheiten oder erworbenen Mangel an Immunglobulinen), wurden auch die Immunglobuline in dieses Kapitel aufgenommen

4.3.1. Immunsuppressiva

Immunsuppressiva sind indiziert zur der Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantation, zur Therapie von Autoimmunerkrankungen (Autoimmunnephritiden, Autoimmunhepatitis, Myasthenia gravis, multiple Sklerose etc.), bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (z.B. rheumatoide Arthritis) und bei anderen chronischen entzündlichen Erkrankungen (z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen).
Zahlreiche Zytostatika werden als Immunsuppressiva eingesetzt (Cyclophosphamid, Methotrexat, Azathioprin und sein Metabolit 6-Mercaptopurin, Mycophenolatmofetil). Die meisten dieser Substanzen werden im Kapitel „Tumortherapie" behandelt und gelistet. Patienten mit einem Gendefekt der Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) können Azathioprin und 6-Mercaptopurin nicht abbauen, wodurch es zu toxischen Wirkungen kommen kann. Durch Genotypisierung vor Therapie kann dieses Risiko reduziert werden[26].
Ciclosporin wird auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt, ebenso bei Psoriasis und atopischer Dermatitis. Für diese Indikation stehen auch topische Formulierungen zur Verfügung, die unter „Dermatika" (Kapitel 4.14) abgehandelt werden. Methotrexat und weitere Immunsuppressiva eignen sich als Basistherapeutikum rheumatischer Erkrankungen (Disease modifying antirheumatic drug, DMARD).
Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid und Bortezomib werden in der Therapie des multiplen Myeloms eingesetzt, Lenalidomid auch beim myelodysplastischen Syndrom und beim Mantelzell-Lymphom (aus den Verordnungsdaten geht nicht hervor, für welche Indikation die einzelnen Präparate ausgegeben wurden).
Fingolimod und Natalizumab werden in der Therapie der Multiplen Sklerose eingesetzt.
Auch Glucocorticoide besitzen immunsuppressive Eigenschaften und sind deshalb auch Bestandteil fast jeder immunsuppressiven Therapie, besonders im Sinne einer Induktionstherapie, da die chronische Therapie mit Glucocorticoiden mit gravierenden Nebenwirkungen verbunden ist; die Glucocorticoide werden – aufgrund der zahlreichen Indikationen außerhalb der Immunsuppression der WHO-ATC-Klassifikation folgend – in einem eigenen Kapitel (4.13.2: Systemische Glucocorticoide) abgehandelt.

Verhinderung von Abstoßungsreaktionen

Die Transplantationsfallzahlen sind aufgrund der Widerspruchsregelung[7] bei der Organentnahme von in Österreich Verstorbenen traditionell hoch[6]. Immunsuppressiva werden zu Vermeidung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation nach Vorgaben von Leitlinien verwendet; die Dosierung bedarf erhöhter Aufmerksamkeit bzw. einem *therapeutic drug monitoring*[10,11], da die Hemmung der Antitumorimmunität durch zu hohe Wirkspiegel z.B. zur Entwicklung von Tumoren führen kann. Die zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen eingesetzten Substanzen sind hauptsächlich Mycophenolatmofetil, Rapamycin, Everolimus, Ciclosporin, Tacrolimus, Methotrexat und Azathioprin.

Biologicals

Bei Biologicals handelt es sich um Arzneimittel (meist Proteine, zukünftig auch Nukleinsäuren und Analoga), die mittels gentechnologischer Verfahren in modifizierten Organismen (typischerweise Bakterien oder Tumorzellen) synthetisiert werden (siehe auch Kap. 3.3). Der Begriff „Biologicals" umfasst zusätzlich Antikörper („-mab"), lösliche Rezeptoren („-cept") und Rezeptorantagonisten („-ra"), Gerinnungsfaktoren, Enzyme („-ase"), Hormone (Insulin, Somatotropin), Interferone, Interleukine und weitere. Biologicals zeigen hohe Umsatz- und Verordnungszahlen; Humira (Adalimumab) war 2014 das umsatzstärkste Arzneimittel, Enbrel (Etanercept) lag auf Platz 4 der umsatzstärksten Arzneimittel und Remicade (Infliximab) auf Platz 11 (Tab. 3.1.3).

Biologicals eignen sich in der Rheumatherapie als DMARD, zur Therapie von Autoimmunerkrankungen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und weiteren Erkrankungen. Für zahlreiche Substanzen sind Nachfolgepräparate verfügbar, was sich in den Kosten/DDD bereits manifestiert; tendenziell ist die Quote der Nutzung von Nachfolgepräparaten aber noch sehr niedrig, weshalb Kosten für die immunsuppressive Therapie weiter gestiegen sind. Eculizumab sticht hinsichtlich der Kosten hervor; es ist zur Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie, einer seltenen Erbkrankheit mit Schädigung der hämatopoetischen Stammzellen und beim hämolytisch-urämischen Syndrom zugelassen. Ustekinumab, ein Antikörper gegen die Interleukine 12 und 23 ist zur Therapie der Psoriasis zugelassen.

Rheumatherapie

Die krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Substanzen (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD) stellen eine kausale Therapie („Basistherapie") rheumatischer Erkrankungen dar und haben zu einem Paradigmenwechsel in der Rheumatherapie geführt[1]. Für den Therapieerfolg wesentlich ist der rasche Therapiebeginn nach Diagnosestellung[4,14].
Mittel der ersten Wahl ist dabei niedrig dosiertes Methotrexat (MTX)[3,7,11,12,13], eine bewährte Substanz, die auch bei anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zum Einsatz kommt, ebenso aber auch – in weit höherer Dosierung – in der antitumorösen Chemotherapie. Trotz guter Leitlinien und klarer Fachinformation bereitet die richtige Dosierung Ärzten und Patienten mitunter Probleme[19,20,21,22], es kann zu Dosierungsfehlern kommen (Verwechslung „Rheumadosis" 1x wöchentlich mit „Chemodosis" 1x täglich, Todesfälle sind bekannt, die meisten Fehler geschehen bei stationärer Aufnahme[22]). Eine Alternative ist Sulfasalazin[11], das sich auch in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bewährt hat. Zu Therapiebeginn spielen auch Glucocorticoide eine Rolle[3,9,14,18].
Biologicals stellen grundsätzlich ein effektives Therapieprinzip der rheumatoiden Arthritis dar[2,5,6,10,15,16,17]; in der Zusammenschau von zwölf Studien ergibt sich aber keine eindeutige Überlegenheit der Biologicals gegenüber MTX[7]; nur bei gesichertem Versagen einer längeren Monotherapie mit MTX ist eine Kombination von MTX mit einem Biological (add-on Therapie) sinnvoll. Therapieentscheidend ist weniger die Wahl der Substanz, sondern der rechtzeitige und intensive Therapiebeginn[4,14]. Gemeinsame Eigenschaft aller Biologicals sind das umfangreiche Nebenwirkungspotential, der teilweise hohe Aufwand für die Patienten (wiederholte Injektionen, häufige Laborkontrollen) und die hohen Kosten, die dem 10-15-fachen von MTX entsprechen. Auffällig ist auch die hohe Anzahl an Sicherheitswarnungen bei Biologicals[23].

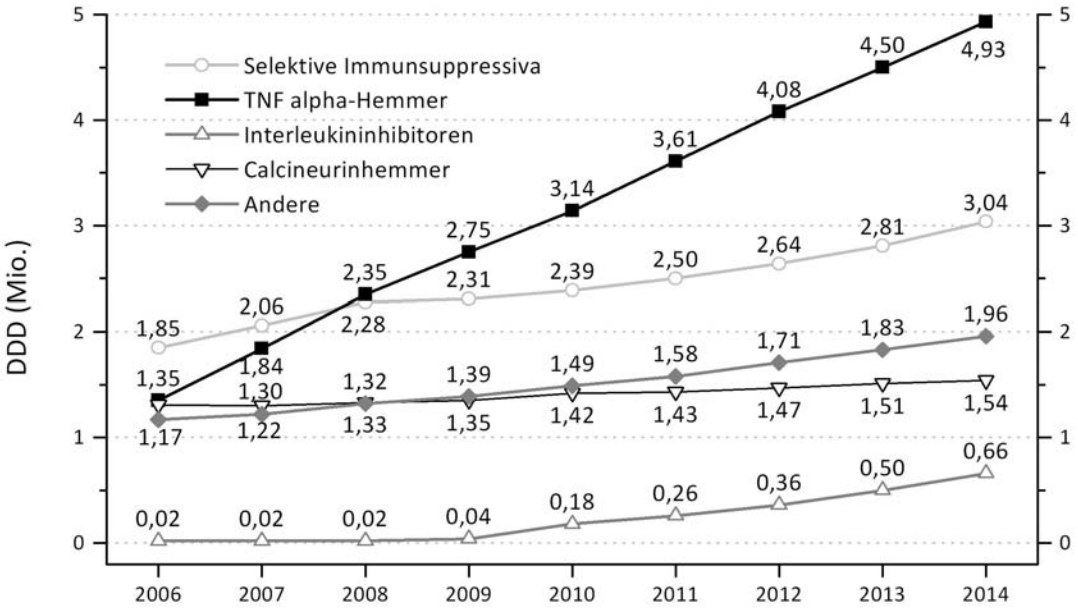

Abb. 4.3.1: Verordnungen von Immunsuppressiva.

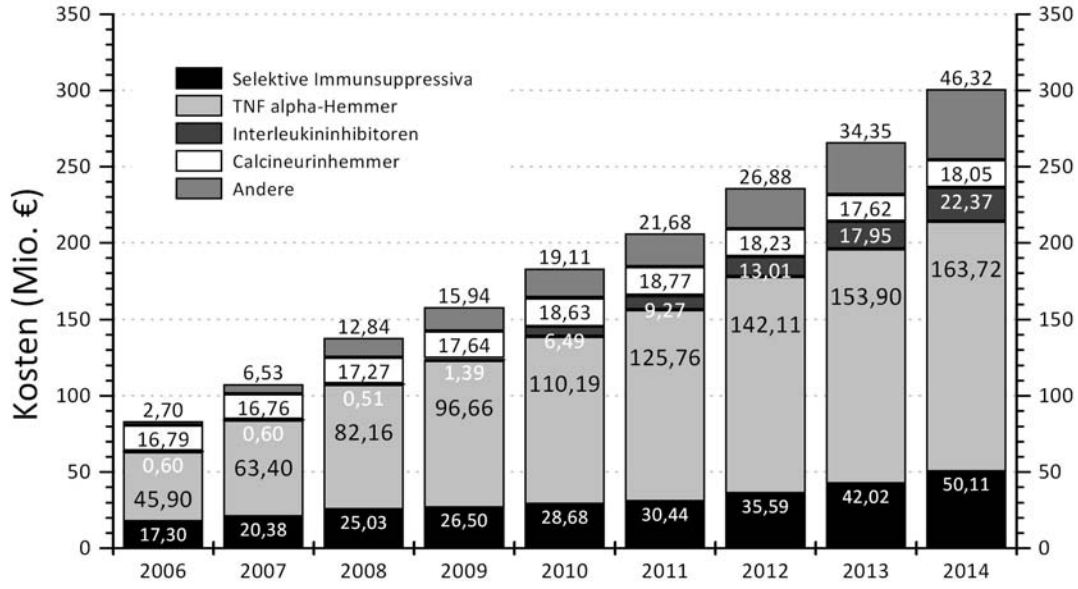

Abb. 4.3.2: Kosten von Immunsuppressiva

Chronische Entzündliche Darmerkrankungen

Die Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn) erfolgt als Remissionsinduktion mit anschließender Erhaltungstherapie.
Mb. Crohn manifestiert sich im gesamten Verdauungstrakt. Die Remissionsinduktion erfolgt in milden Fällen mit Glucocorticoiden und evtl. Sulfasalazin, in schwereren Fällen auch mit Anti-TNF-Antikörpern und evtl. Azathioprin, die Erhaltungstherapie mit Azathioprin oder Anti-TNF-Antiköpern und evtl. Azathioprin. Bei Strikturen, Ileus und Fistelbildung ist ein operatives Vorgehen erforderlich[24,27].
Die Colitis ulcerosa betrifft nur das Colon und ist grundsätzlich selbstlimitierend. Die Induktionstherapie erfolgt mittels Sulfasalzin (5-ASA) und/oder oral bzw. rektal (je nach Manifestation) verabreichten Glucocorticoiden, die Erhaltungstherapie mit Sulfasalazin, wesentlich ist auch die Begleittherapie bakterieller Infektionen. Bei schweren Fällen,

Therapieresistenz und Relaps kommen auch Azathioprin und Anti-TNF-Substanzen (Antikörper, lösliche Rezeptoren) und – besonders bei hospitalisierten Patienten – Immunmodulatoren (Infliximab, Ciclosporin, Vedalizumab) zum Einsatz. Bei Versagen der medikamentösen Therapie bleibt nur die Colektomie[25]. Weitere Substanzen zur Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen werden im Kapitel „Gastrointestinaltrakt“ beschrieben.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/DDD (€)	Veränderung. zu 2013 (%)
Selektive Immunsuppressiva						
Mycophenolatmofetil	Cellcept	925.000	3,2	3.618.000	3,91	-27,5
	Myfortic	204.000	7,2	3.083.000	15,15	0,0
	M. "Sandoz"	49.000	23,6	174.000	3,57	-6,3
	Myfenax	36.000	27,0	138.000	3,88	0,6
	M. "Medico Uno"	6.000	108,5	19.000	3,51	-5,8
Rapamycin	Rapamune	88.000	-1,4	1.198.000	13,67	-0,1
Leflunomid	Arava	824.000	1,8	2.593.000	3,15	0,3
Everolimus	Certican	276.000	5,6	3.886.000	14,08	0,0
Natalizumab	Tysabri	142.000	4,9	7.619.000	53,73	0,1
Abatacept	Orencia	156.000	30,0	7.105.000	45,43	6,3
Belimumab	Benlysta	11.000	15,8	451.000	39,38	-0,9
Fingolimod	Gilenya	308.000	42,3	19.293.000	62,66	-0,9
Belatacept	Nulojix	5.000	16,0	111.000	21,81	-0,5
TNF-Hemmer (Tumornekrosefaktorhemmer)						
Etanercept	Enbrel	1.147.000	3,1	40.782.000	35,55	-1,7
Infliximab	Remicade	1.028.000	6,8	22.891.000	22,27	0,0
Adalimumab	Humira	2.036.000	10,5	76.692.000	37,67	-4,7
Golimumab	Cimzia	120.000	4,2	3.878.000	32,43	0,0
Certulizumab	Simponi	596.000	26,7	19.479.000	32,70	-1,7
Interleukin-Inhibitoren						
Anakinra	Kineret	26.000	18,4	835.000	32,68	0,0
Ustekinumab	Stelara	371.000	50,4	10.933.000	29,45	-6,3
Tocilizumab	Roactemra	253.000	10,4	9.407.000	37,20	0,0
Canakinumab	Ilaris	6.000	23,8	1.191.000	206,17	0,0
Calcineurin-Hemmer						
Ciclosporin	Sandimmun Neoral	448.000	-2,3	5.459.000	12,18	0,1
	Neoimmun	44.000	-8,8	335.000	7,59	0,0
	Vanquoral	2.000	-	12.000	6,29	-
Tacrolimus	Prograf	621.000	3,4	6.716.000	10,82	-0,1
	Advagraf	393.000	5,3	5.260.000	13,38	0,7
	Adport	24.000	-	185.000	7,68	-
	Tacni Transplant	8.000	108,6	51.000	6,40	1,4
	Tacrolimus "Sandoz"	2.000	-91,9	15.000	7,72	2,9
Andere						
Azathioprin	Imurek	1.239.000	1,9	2.901.000	2,34	0,0
	Immunoprin	434.000	11,8	608.000	1,40	-1,4
	Azathioprin „Hexal“	67.000	5,3	121.000	1,81	0,0
Thalidomid	Thalidomide „Celgene“	5.000	1,7	150.000	29,69	0,0
Lenalidomid	Revlimid	158.000	16,5	31.051.000	196,06	-2,8
Pirfenidon	Esbriet	32.000	46,2	3.315.000	103,72	-0,1
Pomalidomid	Imnovid	22.000	735,8	8.177.000	378,77	0,2
Summe		**12.117.000**	**8,6**	**300.567.000**	**24,80**	**4,1**

Tab. 4.3.1: Verordnungen von Immunsupressiva, 2014.

M.: Mycophenolatmofetil

Einsparpotential

Die Gruppe der Immunsuppressiva (L04) ist die umsatzstärkste Gruppe nach ATC-2 (siehe Tab. 3.1.2). Unter den Immunsuppressiva finden sich entsprechend auch einige der umsatzstärksten Präparate: das umsatzstärkste Präparat im Jahr 2014 war Humira (Adalimumab), mit Enbrel (Etanercept, 4. Platz) und Revlimid (Lenalidomid, 9. Platz) sind zwei weitere Immunsuppressiva unter den 10 umsatzstärksten Arzneimitteln (Tab. 3.1.3). Die Kosten pro Verordnung betrugen durchschnittlich 531 €, auch hier sind die Immunsuppressiva an erster Stelle.

Nur für wenige Substanzen sind Generika verfügbar; zahlreiche Substanzen sind Biologicals, für die im Jahr 2014 keine Biosimilars verfügbar waren. Die Kalkulation des Einsparpotentials basierend auf Wahl des preisgünstigsten Nachfolgepräparates ergibt daher auch nur eine Einsparung im Jahr 2014 etwa 10 Mio. €. Analog zu z.B. Antiepileptika ist aufgrund der im Rahmen der Bioäquivalenz zulässigen Abweichung pharmakokinetischer Parameter und der sich daraus ergebender unterschiedlicher Plasmaspiegel eine Ersteinstellung auf ein Generikum günstiger als ein Switch zwischen verschiedenen Präparaten; aufgrund der unter immunsuppressiven Therapie bei Transplantation gebotenen Plasmaspiegelkontrollen kann das Risiko von Plasmaspiegelschwankungen reduziert werden[28,29].

In der Therapie von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises[31] und von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen lag im Jahr 2014 keine Evidenz für die Überlegenheit eines TNF-Hemmenden Biologicals vor. Daher wurde in der Modellrechnung Infliximab als Kalkulationsbasis herangezogen. Dadurch würde sich das theoretische Einsparpotential auf über 63 Mio. € erhöhen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Mycophenolatmofetil	7.032.000	1.219.000	377.000	5,36	Preisgünstigstes Präparat
Ciclosporin	5.806.000	494.000	2.691.000	46,35	Preisgünstigstes Präparat
Tacrolimus	12.240.000	1.048.000	5.522.000	45,12	Preisgünstigstes Präparat
Azathioprin	3.630.000	1.740.000	1.181.000	32,54	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**300.567.000**	**12.117.000**	**9.772.000**	**3,25**	

Tab. 4.3.2: Einsparpotential bei Immunsuppressiva ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Mycophenolatmofetil	7.032.000	1.219.000	377.000	5,36	Preisgünstigstes Präparat
Etanercept	40.782.000	1.147.000	15.220.000	37,32	Ersetzen durch Infliximab
Adalimumab	76.692.000	2.036.000	31.335.000	40,86	Ersetzen durch Infliximab
Certulizumab	3.878.000	120.000	1.214.000	31,29	Ersetzen durch Infliximab
Golimumab	19.479.000	596.000	6.206.000	31,86	Ersetzen durch Infliximab
Ciclosporin	5.806.000	494.000	2.691.000	46,35	Preisgünstigstes Präparat
Tacrolimus	12.240.000	1.048.000	5.522.000	45,12	Preisgünstigstes Präparat
Azathioprin	3.630.000	1.740.000	1.181.000	32,54	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**300.567.000**	**12.117.000**	**63.746.000**	**21,21**	

Tab. 4.3.3: Einsparpotential bei Immunsuppressiva mit Ersetzungen

Referenzen

1. Aletaha D, Smolen JS: Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. J Rheumatol 2002, 29:1631-1638
2. Bathon J, Robles M, Ximenes AC: Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. Ann Rheum Dis 2011, 70:1949-1956
3. De Boer KV, Visser K, Ronday HK et al. Induction Therapy with Methotrexate and Prednisone in Rheumatoid or Very Early Arthritic Disease: IMPROVED Study. Arthritis Rheum, 2010: 62 (Suppl10):1396
4. DGRh: S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus
5. Emery P, Durez P, Dougados M et al.: Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: A clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). Ann Rheum Dis 2010, 69: 510-516
6. Finckh A, Dehler S, Gabay C; SCQM doctors: The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. Ann Rheum Dis. 2009 Jan;68(1):33-9.
7. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C: Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane database of systematic reviews 4, 2010, ppCD008495
8. Kievit W, Fransen J, Adang EM, den Broeder AA, Bernelot Moens HJ, Visser H, van de Laar MA, van Riel PL.: Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: Results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. Rheumatology, 2011: 50:196-203
9. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ: Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 24, 2007; CD006356
10. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW: Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2002: 137,726-733
11. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002: 46, 1164–1170
12. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS: Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2003: 21 (Suppl 31):S179-85
13. Salliot C, van der Heijde D: Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. Ann Rheum Dis 2009: 68, 1100-1104
14. Schneider M, Lelgemann M et al.: Interdisziplinäre Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.v., Management der frühen rheumatoiden Arthritis 3. Auflage, ISBN-13 978-3-642-23268-8 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2011
15. Sibilia J, Graninger W, Östör A et al.: Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on DMARDs in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to previous treatments: ACT-SURE results. Ann Rheum Dis 2011: 70 (Suppl3):466
16. Soubrier M, Puéchal X, Sibilia J et al.: Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. Rheumatology 2009: 48, 1429-1434
17. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J et al.: Comp. effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. Ann Rheum Dis 2009: 68, 1856-62
18. Todoerti M, Scire CA, Boffini N et al.: Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. Ann NY Acad Sci 2010: 1193, 139-145
19. Krämer S, Maarouf M, Müller-Lung U.; Prolonged fever and monocytosis after hemorrhoidectomy and treatment with methotrexate - listeriosis with cerebral abscess. Dtsch Med Wochenschr. 2009 Jun; 134(23):1218-21
20. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Sicherheitsinformationen Details: Vorsicht bei Methotrexat-Dosierung bei Autoimmunerkrankungen, 12.03.2012, abgerufen von www.basg.at
21. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Sicherheitsinformationen: Risiko für Medikationsfehler 18.04.2013, Methotrexat (diverse Präparate), abgerufen von www.basg.at
22. Stäubli M Für die Arbeitsgruppe Komplikationenliste der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin und des Vereins Komplikationenliste Küsnacht (www.komplikationsliste.ch): Iatrogene Methotrexat-Intoxikation, Schweiz Med Forum 2009;9(40):706
23. Giezen J et al., Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union JAMA. 2008;300(16):1887-1896.
24. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S, Falck-Ytter YT; AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. Gastroenterology. 2013 Dec;145(6):1459-63.
25. Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, Bokemeyer B, Fichtner-Feigl S, Hagel S, Herrlinger KR, Jantschek G, Kroesen A, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Reinshagen M, Rogler G, Schleiermacher D, Schmidt C, Schreiber S, Schulze H, Stange E, Zeitz M, Hoffmann JC, Stallmach A. Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011. Z Gastroenterol. 2011 Sep;49(9):1276-341.
26. Colombel J F, Ferrari N, Debuysere H et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. Gastroenterology. 2000; 118 1025-1030.
27. Stenke E, Hussey S: Ulcerative colitis: management in adults, children and young people (NICE Clinical Guideline CG166), Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2014 Oct;99(5):194-7.
28. Harrison JJ1, Schiff JR, Coursol CJ, Daley CJ, Dipchand AI, Heywood NM, Keough-Ryan TM, Keown PA, Levy GA, Lien DC, Wichart JR, Cantarovich M.: Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective. Transplantation. 2012 Apr 15;93(7):657-65.
29. van Gelder T.: What Is the Future of Generics in Transplantation? Transplantation. 2015 Nov;99(11):2269-73. .

30. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G.: Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Filippini G1, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G.
31. Kalle J. Aaltonen, Liisa M. Virkki, Antti Malmivaara, Yrjö T. Konttinen, Dan C. Nordström, and Marja Blom: Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis. PLoS One. 2012; 7(1): e30275.
32. Pharmazeutische Zeitung online: Fingolimod fällt beim IQWiG erneut durch, Ausgabe 41/2014, abgerufen von www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=54538
33. Kumar A, Galeb S, Djulbegovic B.: Treatment of patients with multiple myeloma: an overview of systematic reviews. Acta Haematol. 2011;125(1-2):8-22.
34. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P.: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2017 Apr 20;35(12):1312-1319.

4.3.2. Immunstimulanzien

Immunstimulanzien bewirken eine Aktivierung des Immunsystems. Zu den Immunstimulanzien gehören koloniestimulierende Faktoren (bewirken eine vermehrte Neubildung von Leukozyten und werden daher im Kapitel „Blut“ abgehandelt), stimulierende Entzündungsmediatoren (Interleukine, Interferone) und andere Substanzen unterschiedlicher Substanzklassen und Pharmakologie, die speziellen Indikationen vorbehalten sind.

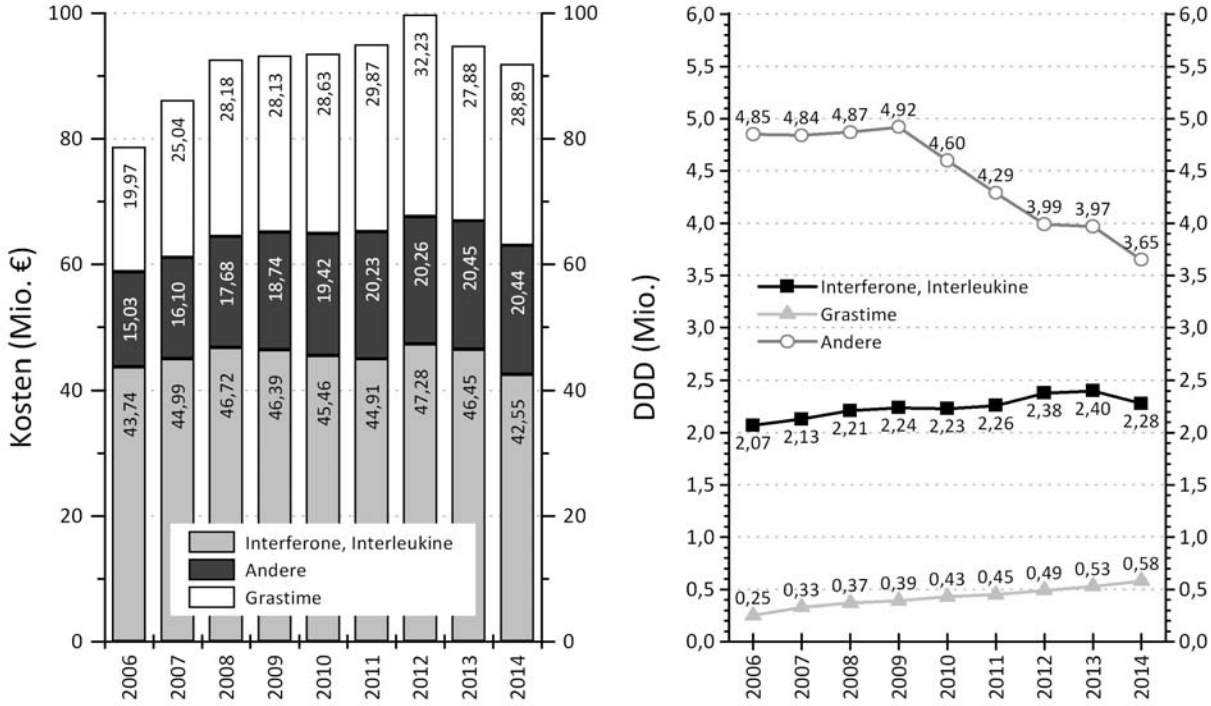

Abb. 4.3.3: Kosten und Verordnung von Immunstimulanzien, 2006-2014.

Alpha-Interferon wird in Kombination mit Virostatika in der Therapie der Hepatitis B[3] und C[4] eingesetzt, wobei die Bedeutung der Interferontherapie aufgrund neuer Wirkprinzipien zurückgegangen ist (siehe Kapitel „Virostatika zur systemischen Anwendung“); die pegylierten Interferone müssen nur einmal pro Woche injiziert werden. Die Interferone α_{2a} und α_{2b} eignen sich auch in der Therapie von kutanen Lymphomen und Haarzelllymphomen, malignen Melanomen, des Kaposi-Sarkoms und der CML[5]. Der myelosuppressive Effekt wird in der Therapie des myeloproliferativen Syndroms genutzt[9,10]. Gamma-Interferone werden in der Therapie maligner Tumore eingesetzt, Beta-Interferone in der Therapie der Multiplen Sklerose (MS)[12] sowie bei schweren Viruserkrankungen. Das Analogon des Interleukin-2, Aldesleukin (geänderte Sequenz, unglycosiliert) ist zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen. Die Therapie mit Interferonen ist generell nebenwirkungsreich: Im Vordergrund stehen febrile Reaktionen sowie myelosuppressive Wirkungen und Leberschäden. Dazu kommen Autoimmunerkrankungen und psychische Reaktionen.

Broncho-Vaxom enthält Extrakte von Bakterien, die typischerweise Tracheobronchitiden und Bronchopneumonien hervorrufen; dadurch soll die Abwehr gegen diese Erreger stimuliert werden. Zwei Studien lassen auf eine gewisse Wirksamkeit dieses Präparats schließen, weshalb der Einsatz bei gehäuften bakteriellen Atemwegsinfektionen vertretbar erscheint[8].

Glatiramer ist ein Gemisch synthetischer Polypeptide aus den Aminosäuren Glutamin, Lysin, Alanin und Tyrosin („GLAT“). Es wird in der Behandlung der multiplen Sklerose eingesetzt und

verringert in der Langzeittherapie die jährliche Schubrate auf etwa ein Viertel[12], die Therapiekosten betragen dabei etwa 11.200 €. Die Substanz ist chemisch nicht einheitlich (Zufallspolymere), weshalb eine Chargenfreigabe erforderlich ist.

Bei Immunocyanin handelt es sich um das Hämocyanin (kupferhältiges Sauerstoff-Transportprotein) der großen kalifornischen Schlüssellochschnecke. Die immunstimulatorische Wirkung wird durch die Sekundärstruktur des Hämocyanins hervorgerufen; das Präparat ist zur Rezidivprophylaxe bei Blasenkarzinom nach transurethraler Resektion zugelassen und wird in die Blase instilliert[1]. Auch BCG, ursprünglich ein Impfstoff gegen Tuberkulose, wird mit einem immunstimulierenden Ansatz in der Therapie oberflächlicher Blasenkarzinome verwendet und ist hier Mittel der 1. Wahl; bei intravesikaler Instillation wird in 80% aller Fälle eine Eradikation erreicht[2].

Die koloniestimulierenden Faktoren (Grastime) werden im Kapitel Blut (4.6.3) abgehandelt, sind aber aufgrund der Zuordnung im WHO-ATC-System zu den Immunstimulanzien hier aufgelistet.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/DDD (€)	Veränderung. zu 2013 (%)
Filgrastim	Ratiograstim	50.000	14,4	3.729.000	74,50	-0,3
	Zarzio	30.000	30,1	2.279.000	75,05	-0,1
	Neupogen	22.000	-8,9	1.897.000	87,14	-0,2
Pegfilgrastim	Neulasta	411.000	-6,2	18.256.000	44,40	-6,2
Lipegfilrastim	Lonquex	68.000	-	2.713.000	40,09	-
Interferon γ	Imukin	2.000	-9,7	81.000	41,51	0,0
Interferon α_{2a}	Roferon-A "Roche"	48.000	-26,1	757.000	15,77	-0,8
Interferon α_{2b}	Intron A	51.000	11,5	1.021.000	19,90	0,3
Interferon β_{1a}	Rebif	1.302.000	1,1	13.338.000	10,25	-0,7
	Avonex	509.000	-3,1	16.525.000	32,44	0,0
Interferon β_{1b}	Betaferon	218.000	-9,7	6.794.000	31,11	0,00
Peginterferon α_{2b}	Pegintron	51.000	-18,3	760.000	14,94	-1,0
Peginterferon α_{2a}	Pegasys	104.000	-39,8	3.254.000	31,18	-3,0
Andere	Broncho-Vaxom	1.685.000	-6,7	1.086.000	0,64	-0,3
	Luivac	1.330.000	-12,9	370.000	0,28	-0,1
	Krallendorn	22.000	-17,9	74.000	3,40	0,2
	Symbioflor	6.000	1,6	2.000	0,36	2,2
BCG-Impfstoff	Oncotice	18.000	-23,2	314.000	17,43	0,0
	Bcg "Medac"	12.000	172,7	229.000	18,47	0,0
Immunocyanin	Immucothel	2.000	-1,0	76.000	39,73	-1,3
Glatiramer	Copaxone	579.000	0,3	18.255.000	31,53	0,0
Summe		**6.522.000**	**-5,60**	**91.869.000**	**14,09**	**2,70**

Tab. 4.3.4: Verordnungen von Immunstimulanzien, 2014

Einsparpotential

Die Kalkulation des Einsparpotentials bei Stimulantien erfolgte auf Basis des preisgünstiger Filgrastim- und Interferon-Präparate ohne Ersetzungen von Präparaten.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Filgrastim	7.914.000	102.000	312.000	3,94	Preisgünstigstes Präparat
Interferon β_{1a}	29.863.000	1.811.000	11.304.000	37,85	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**91.869.000**	**6.522.000**	**11.571.000**	**12,60**	

Tab. 4.3.5: Einsparpotential bei Immunstimulanzien

Referenzen

1. Williams SK, Hoenig DM, Ghavamian R, Soloway M., Intravesical therapy for bladder cancer. Expert Opin Pharmacother. 2010 Apr;11
2. Kresowik TP, Griffith TS., Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. Immunotherapy. 2009 Mar;1(2):281-8.
3. M. Cornberg, U. Protzer et al. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion 2011, abgerufen von www.dgvs.de
4. Sarrazin C, Berg T et al: Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion, Update der S3 Leitlinie, Z Gastroenterol 2010; 48: 289–351 021/012
5. Bracci L, Proietti E, Belardelli F.: IFN-alpha and novel strategies of combination therapy for cancer. Ann N Y Acad Sci. 2007 Sep; 1112:256-68.
6. Rahmel A (Editor): Annual Report 2012, Eurotransplant International Foundation, abgerufen von www.eurotransplant.org
7. Bundesgesetzblatt für die Republik Österreeich, 108. Bundesgesetz: Organtransplantationsgesetz – OTPG, abgerufen von ris.gv.at
8. Ahrens J, Wiedenbach M.Efficacy of the immunostimulant Broncho-Vaxom, Schweiz Med Wochenschr. 1984 Jun 23;114(25):932-4.
9. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition, McGraw-Hill, 2006, ISBN 0-07-142280-3
10. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R (Herausgeber): Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie, 3. Auflage 2006, ecomed-Verlag. ISBN: 978-3-609-51213-6.
11. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (Hrsg. Aktories K, Förstermann U, Hofmann P, Starke K) Urban & Fischer Verlag, 9. Aufl.
12. Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. J Neurol. 2008 Oct;255(10)

4.3.3. Immunglobuline

Immunglobuline werden aus Blutplasma von Spendern gewonnen. Immunglobuline werden zur Substitution bei Immunmangelkrankheiten oder erworbenen Mangel an Immunglobulinen angewandt. Typische Indikationen sind primäre Immunmangelsyndrome, Hypogammaglobulinämie bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), multiplem Myelom, allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, AIDS, Immunthrombozytopenischer Purpura und Guillian-Barré-Syndrom[3,4]. Die subcutan zu verabreichenden Immunglobuline sind indiziert zur Substitutionstherapie, die intravenös zu applizierenden in der Akuttherapie. Alle diese genannten Indikationen sind sehr selten. Die Zulassung von Octagam wurde 2010 ruhend gestellt[1], das Präparat wurde 2011 wieder zugelassen, 2013 kam es erneut zu einem Chargenrückruf nach einem gehäuften Auftreten von Überempfindlichkeitreaktionen[2].

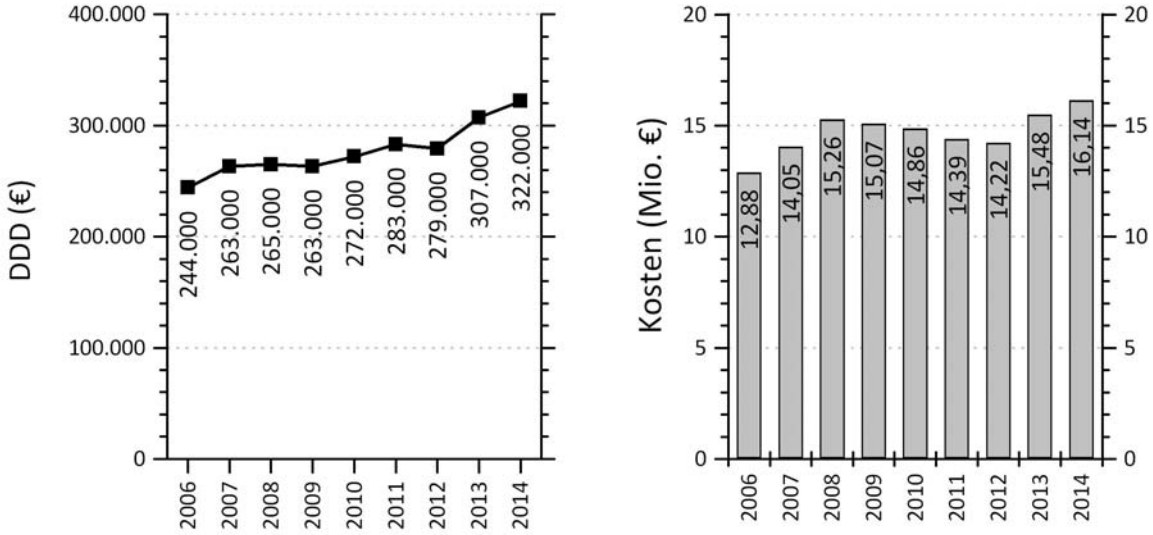

Abb. 4.3.4: Verordnung und Kosten von Immunglobulinen

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013	Kosten (€)	Kosten/DDD (€)	Veränderung zu 2013 (%)
Immunglobuline, s.c.	Hizentra	26.000	17,1	1.142.000	43,79	0,3
	Subcuvia	12.000	32,9	687.000	56,59	5,4
	Gammanorm	8.000	60,6	344.000	41,86	-0,1
	Intratect	100.000	-6,5	5.371.000	53,65	-0,1
Immunglobuline, i.v.	Privigen	79.000	-0,9	4.923.000	62,40	8,3
	Igvena	34.000	13,9	1.663.000	48,42	0,0
	Kiovig	25.000	-0,5	1.331.000	54,29	0,0
	Octagam	11.000	19,2	542.000	51,15	-5,7
	Pentaglobin	2.000	-25,8	135.000	54,47	0,8
Summe		**297.000**	**2,4**	**16.142.000**	**54,26**	**1,8**

Tab. 4.3.6: Verordnung von Immunglobulinen, 2014

Einsparpotential

Die Kalkulation des Einsparpotentials bei Immunglobulinen erfolgte auf Basis des preisgünstigsten Präparates; eine Einschränkung dieser Modellrechnung ist bedingt durch die nicht immer gegebene Verfügbarkeit der einzelnen Präparate, die in der Rechnung nicht berücksichtigt werden kann.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Immunglobuline, s.c.	2.178.000	47.000	229.000	10,52	Preisgünstigstes Präparat
Immunglobuline, i.v.	13.965.000	251.000	1.812.000	12,97	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**21.665.000**	**297.000**	**2.041.000**	**9,42**	

Tab. 4.3.7: Einsparpotential bei Immunglobulinen.

Referenzen

1. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit: Information über die Ruhendstellung der Zulassung und den Rückruf von Octagam®-Infusionslösungen (50 mg/ml, 100 mg/ml). BASG 24.09.2010, abgerufen von www.basg.at
2. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Chargenrückruf oder Austausch, Austausch Octagam 50mg/ml Infusionslösungen, 30.12.2013, abgerufen von www.basg.at
3. Zeller WJ: Immuntherapeutika, in: Schwabe U, D. Paffrath (Hrsg), Arzneiverordnungsreport 2016, DOI 10.1007(978-3-662-50351-5_28
4. Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board´: Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives: Chapter 5 Human Albumin - Revised, Transfus Med Hemother 2016;43:223-232

4.4. Herz-Kreislaufsystem

Nach dem ATC-System sind Arzneimittel zur Therapie der Herz-Kreislauferkrankungen in 10 Gruppen unterteilt:

- C01 – Herztherapie
- C02 – Antihypertonika
- C03 – Diuretika
- C04 – Periphere Vasodilatatoren
- C05 – Vasoprotektoren
- C06 – Andere Herz- u. Kreislaufmittel
- C07 – Beta-Adrenorezeptoren-Antagonisten
- C08 – Kalziumkanalblocker
- C09 – Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System
- C10 – Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen

Dieses Kapitel umfasst die ATC-Gruppen C01-C09; hier nicht enthalten sind die Lipidsenker (C10), diese werden im Kapitel „Stoffwechsel“ behandelt; die Gerinnungshemmer und Thrombozytenaggregationshemmer werden – gemäß ihrer Wirkung und damit entsprechend der Einordnung nach ATC – im Kapitel „Blut“ behandelt.
Die Unterkapitel des Kapitels Herz-Kreislaufsystem sind weitgehend den Verordnungszahlen nach gegliedert.

Die Arzneimittel zur Therapie von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stellen nach den Arzneimitteln mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem und den Arzneimitteln mit Wirkung auf das Immunsystem die drittstärkste Indikationsgruppe nach Umsatz dar.
Die Säulen der Therapie von arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und chronischer Herzinsuffizienz sind ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARBs, Sartane), Beta-Blocker (ß-Blocker) und Kalzium-Antagonisten (Ca^{2+}-Antagonisten, Kalziumkanalblocker, CCB). In der Therapie der arteriellen Hypertonie eignen sich auch Thiaziddiuretika, während die Hauptindikation der Schleifendiuretika die Ödemausschwemmung darstellt. Ein wesentliches Element der Therapie der koronaren Herzerkrankung (KHK) sind die sog. „Nitrate“. Der Erkenntnisstand zu Antiarrhythmika hat sich in den letzten Jahren stark verändert, entsprechend sind die Verordnungszahlen rückläufig. Auch Alpha-Blocker, zentralwirksame Antihypertonika und Digitalis-Glykoside haben an Bedeutung verloren und bleiben Sonderindikationen vorenthalten.

Berechnung der DDDs bei Kombinationspräparaten zur Therapie von Herz-Kreislauf-erkrankungen

Laut WHO gilt für Kombinationspräparate die Menge der täglichen Verordnung als Tagesdosis, unabhängig von der Dosierung – dies führt zu einem verzerrten Bild beim Kostenvergleich, weshalb die WHO das DDD-System auch nicht für ökonomische Berechnungen als geeignet sieht[58] (hierzu siehe auch Kap. 1.3). Beispiel: 40mg Enalapril (80 Cent) entsprechen 4 DDDs, 40mg Enalapril + 25mg Hydrochlorothiazid, 1x täglich verordnet (1 €) entsprechen einer DDD. Hinsichtlich der Kosten würde dies bedeuten, dass eine DDD der Reinsubstanz 20 Cent kostet, die DDD des Kombinationspräparates aber 1 €. Um also ein unverzerrtes Abbild der DDD-Kosten darstellen zu können, wurden zur Berechnung entweder die Dosisäquivalente der Substanz, von der die Hauptwirkung ausgeht oder die Summe der Dosisäquivalente der Kombinationspartner herangezogen; diese Werte wurden als äDDD (Tagesdosisäquivalente) gekennzeichnet.

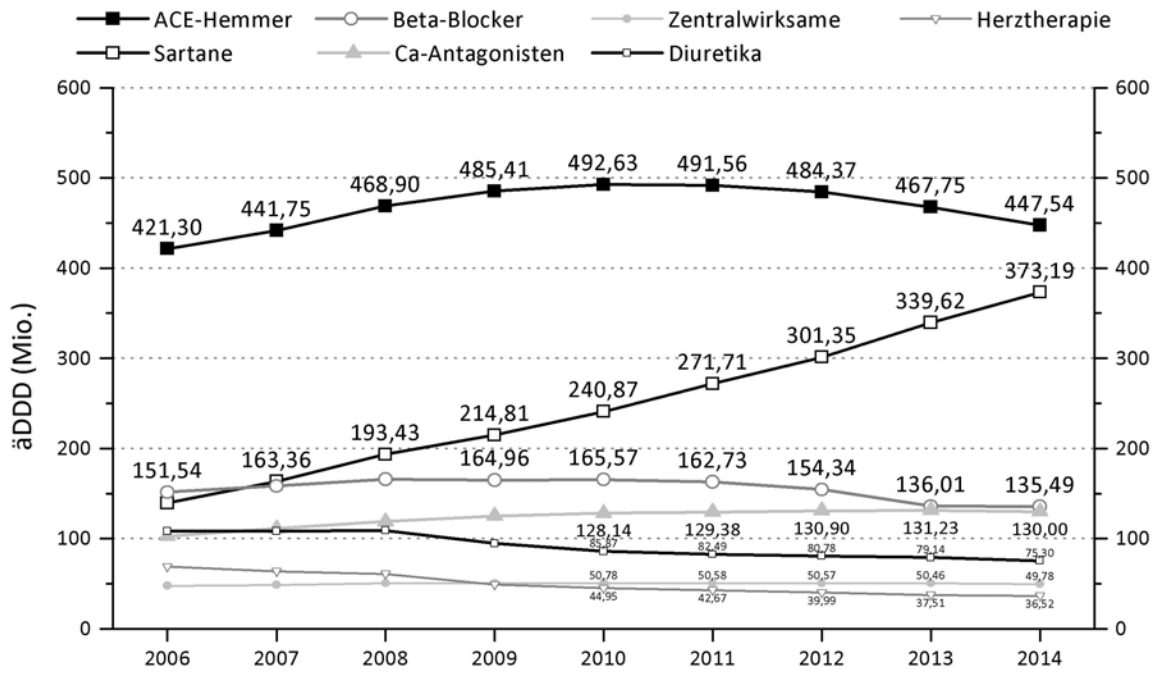

Abb. 4.4.1: Verordnungen von Substanzen zur Therapie von Herz-Kreislauferkrankungen

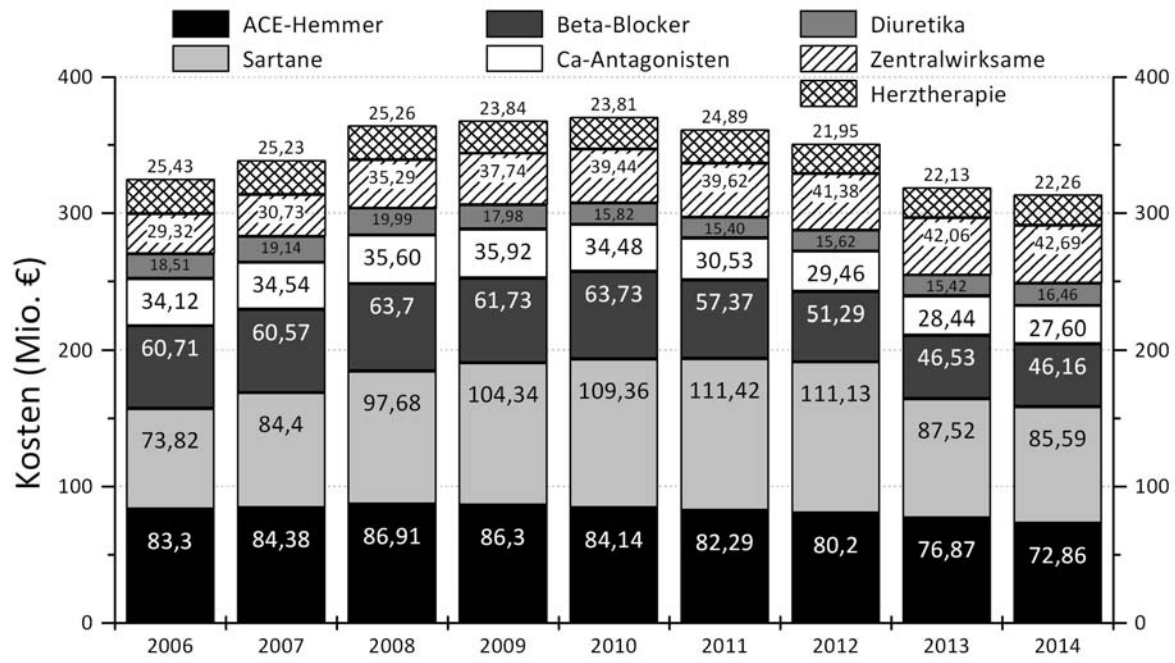

Abb. 4.4.2: : Kosten bei Substanzen zur Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

4.4.1. Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS)

Diese Gruppe ist die verordnungsstärkste unter den Herz-Kreislaufpräparaten und umfasst drei Substanzgruppen: ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB, Sartane) und Reninantagonisten.

ACE-Hemmer

ACE-Hemmer sind in der Therapie von Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz effektiv, sicher und seit vielen Jahren bewährt[2,8,10,13,15,27,38,40,41,48,49]. Auch können sie Nephropathien vorbeugen (diabetisch, nicht diabetisch), wenn die Blutdrucksenkung nicht zu intensiv erfolgt[3,26,29,32,1]. Beim alten Menschen ist die Anwendung mit gewissen Risiken behaftet (Hypotonieneigung, Hyperkaliämie)[5,59]. Als Kombinationspartner in der Therapie eignen sich Diuretika (Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon), Beta-Blocker und langwirksame Dihydropyridine (z.B. Amlodipin). Fixe Kombinationen mit Hydrochlorothiazid machen den größten Anteil der Verordnungen von ACE-Hemmern aus.
Aufgrund der Datenlage und den Langzeiterfahrungen gelten Enalapril, Lisinopril[48] und Ramipril[50] als Leitsubstanzen[63], es sind zahlreiche weitere Substanzen am Markt[8,32,21], diese werden großzügig verschrieben. Die Hauptnebenwirkung aller ACE-Hemmer besteht im Reizhusten (10-20% der Patienten); für diese Patienten eignen sich ARB als Alternative. Weitere Nebenwirkungen sind dosisabhängige Hyperkaliämie sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Für Frauen im gebärfähigen Alter sind alle Arzneimittel, die das RAAS beeinflussen, aufgrund potenzieller Teratogenität (Nierenschäden) ungeeignet. Der nephroprotektive Effekt ist hauptsächlich bei Diabetikern zu erwarten, die bereits vor Entwicklung einer Nephropathie mit ACE-Hemmern behandelt wurden. Die Wirkdauer der meisten Präparate erlaubt eine rund-um-die-Uhr-Therapie mit einmal bis zweimal täglicher Gabe.

Angiotensin-Rezeptorblocker (ARBs, Sartane)

Der Vorteil der ARBs liegt darin begründet, dass sie im Gegensatz zu ACE-Hemmern den Bradykininabbau nicht beeinflussen, daher weder Reizhusten noch Angioödeme hervorrufen und demnach besser verträglich sind[28,44]. In ihrer Wirksamkeit scheinen sie jedoch sowohl in der Therapie der arteriellen Hypertonie[54], als auch der koronaren Herzkrankheit[22,51,62] und der Herzinsuffizienz[33,38,57,61] nicht überlegen oder sogar unterlegen[25] (wenn auch nicht immer signifikant), ebenso in der Prophylaxe des (diabetischen) Nierenversagens[2,7,18,24,30,31]. Die Kombination von ACE-Hemmern mit ARBs hat sich nicht bewährt[9,11,34,35,38,51]. Die Kontraindikationen von Sartanen entsprechen denen der ACE-Hemmer. In vielen Studien wurden ARBs nicht mit den Leitsubstanzen unter den ACE-Hemmern, sondern mit Kalzium-Antagonisten[22], Betablockern[55], dem kurzwirksamen ACE-Hemmer Captopril[14,38,40] oder gar nur mit Placebo[16,18,33] verglichen. Zwei große japanische Studien, in denen eine Reduktion von Schlaganfällen und Angina pectoris unter Valsartan behauptet wurde (Kyoto Heart Study, Jikei Heart Study), erwiesen sich als vom Sponsor manipuliert und mussten zurückgezogen werden[64-68].
ARBs sind im grünen Bereich des EKO eingeordnet, waren jedoch bis Ende 2007 mit Indikationsbeschränkung (Kostenübernahme nur bei Vorliegen der ACE-Hemmer-Unverträglichkeit) versehen. Mit der Verfügbarkeit von preisgünstigeren Präparaten fiel die Einschränkung. Die Verschreibung von Generika erfolgt weiterhin zurückhaltend, weshalb sich ein hohes Einsparpotential errechnen lässt (siehe Tab. 4.4.5).

Reninantagonisten

Der Renin-Antagonist Aliskiren wurde als neues Prinzip zur Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems mit der Indikation *Therapie der essentiellen Hypertonie (alleine oder in Kombination mit Hydrochlorothiazid oder Amlodipin)* breit eingeführt[6,37]. Schon bald zeigte sich, dass Aliskiren nicht nur kein überlegenes Prinzip im Vergleich zu den anderen Hemmstoffen des RAAS darstellt, sondern auch ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil besitzt: eine Studie an Typ2-Diabetes-Patienten (ALTITUDE) musste wegen vermehrten Schlaganfällen und renalen Komplikationen abgebrochen werden[69] (zwei Sicherheitswarnungen des BASG erfolgten)[45,46]. Das Deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) konnte keinen Zusatznutzen erkennen[70]. Trotzdem fand sich Aliskiren im Grünen Bereich des Erstattungskodex; die Verordnungszahlen erreichten immerhin 6 Millionen DDDs im Jahre 2012, die Kosten entsprachen tlw. den 5-fachen DDD-Kosten bewährter ACE-Hemmer. Nach entsprechenden Sicherheitswarnungen und Indikationseinschränkungen sind die Verordnungszahlen auf 5,1 Mio. DDDs (incl. Kombinationspräparate) zurückgegangen.

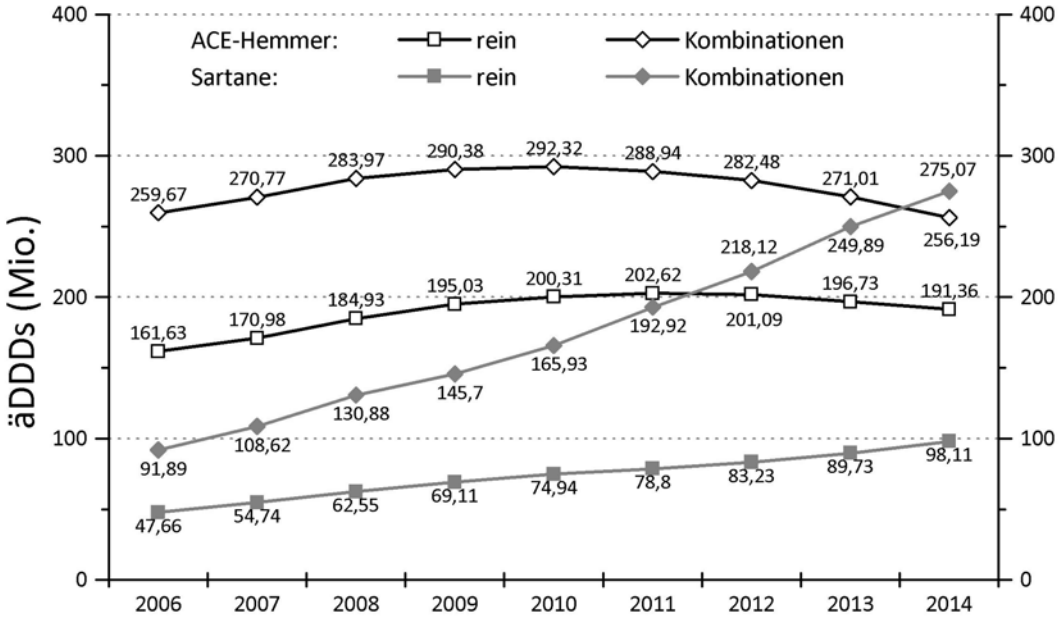

Abb. 4.4.3: Verordnung von ACE-Hemmern und ARBs (Sartanen).

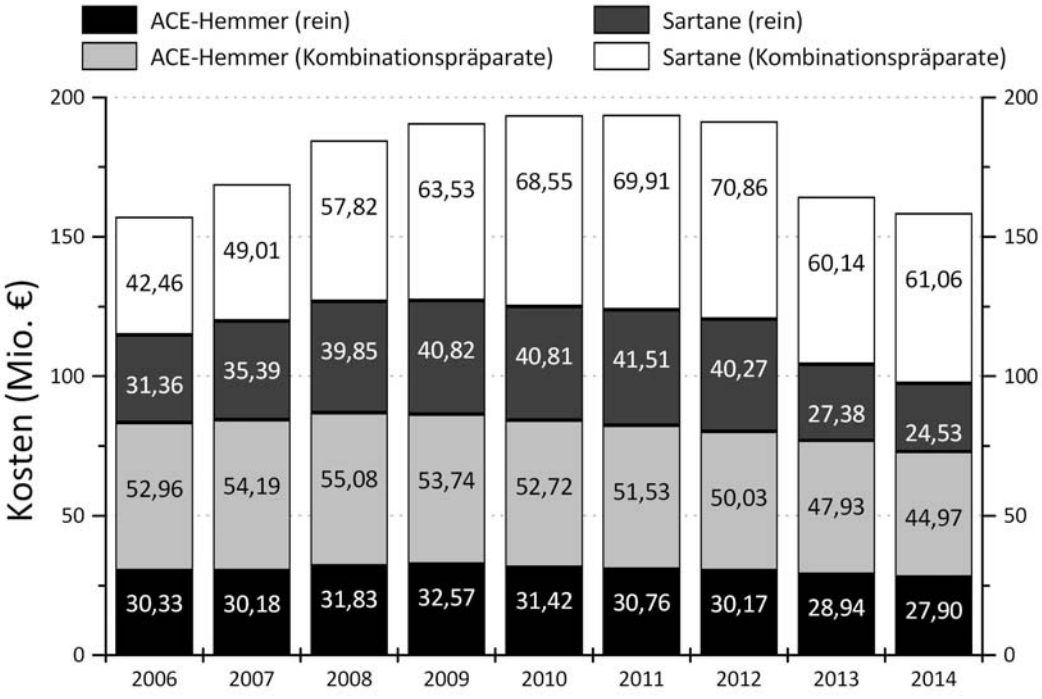

Abb. 4.4.4: Kosten von ACE-Hemmern und ARBs (Sartanen)

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/DDD (€)	Veränderung zu 2013 (%)
Captopril	Captopril "Ratiopharm"	285.000	-17,4	70.000	0,25	-0,1
Enalapril	Enac	12.035.000	-8,0	1.767.000	0,15	-0,1
	Enalapril "Genericon"	6.889.000	-5,5	1.198.000	0,17	0,0
	Enalapril "Ratiopharm"	6.676.000	-3,9	1.054.000	0,16	0,2
	Renitec	4.911.000	-11,6	962.000	0,20	0,0
	Mepril	4.472.000	-8,1	860.000	0,19	-0,2
	Enalapril "Sandoz"	2.686.000	-3,6	424.000	0,16	0,1
	Enalapril "1A Pharma"	2.539.000	0,4	383.000	0,15	-0,1
	Renistad	1.176.000	-8,9	164.000	0,14	-1,7
	Enalapril "Plus Pharma"	1.047.000	23,1	149.000	0,14	-1,4
	Enalaprilmaleat "Alternova"	788.000	-2,6	115.000	0,15	0,1
	Enapril	327.000	-10,5	48.000	0,15	0,3
	Enalaprilmaleat "Arcana"	233.000	-13,8	34.000	0,14	0,2
	Alapril	82.000	-1,4	12.000	0,14	-1,6
Lisinopril	Acemin	17.993.000	-3,0	3.926.000	0,22	0,6
	Lisinopril "Genericon"	9.744.000	-1,7	1.715.000	0,18	-0,1
	Lisinopril "Sandoz"	6.760.000	-5,4	1.002.000	0,15	-1,3
	Lisinopril "Ratiopharm"	6.208.000	2,1	1.005.000	0,16	0,2
	Lisinopril "1A Pharma"	4.127.000	9,1	561.000	0,14	0,3
	Acetan	3.019.000	-6,7	626.000	0,21	-0,1
	Lisinopril "Actavis"	2.433.000	21,0	319.000	0,13	-0,1
	Lisinopril "Interpharm"	1.529.000	-8,6	237.000	0,16	0,1
	Lisihexal	1.353.000	-1,9	182.000	0,13	0,1
	Lisinostad	1.199.000	-9,4	156.000	0,13	-1,9
	Lisinopril "Arcana"	309.000	-18,9	56.000	0,18	-1,2
Perindopril	Coversum Arginin	5.000	-29,1	4.000	0,74	0,4
Ramipril	Ramipril "Genericon"	14.305.000	-5,0	1.399.000	0,10	-0,4
	Tritace	13.930.000	-4,9	1.953.000	0,14	1,0
	Ramipril "1A Pharma"	13.621.000	4,4	1.112.000	0,08	0,1
	Ramipril "Hexal"	10.980.000	-4,6	880.000	0,08	0,1
	Hypren	6.835.000	1,0	1.087.000	0,16	1,3
	Ramipril "Actavis"	6.504.000	16,9	427.000	0,07	0,3
	Ramipril "Sandoz"	5.482.000	4,2	486.000	0,09	0,5
	Lannapril	4.862.000	-9,1	435.000	0,09	-0,3
	Ramipril "Ratiopharm"	4.454.000	4,1	413.000	0,09	0,3
	Ramipril "Interpharm"	2.294.000	-9,4	196.000	0,09	0,0
	Ramipril "Krka"	368.000	3,5	27.000	0,07	-1,1
Quinapril	Accupro	587.000	-13,6	260.000	0,44	-0,2
Cilazapril	Inhibace "Roche"	2.524.000	-11,7	760.000	0,30	-0,2
Fosinopril	Fositens	1.735.000	-13,1	302.000	0,17	0,3
	Fosinopril "Interpharm"	790.000	-6,7	133.000	0,17	0,0
	Fosinopril "Actavis"	292.000	33,0	52.000	0,18	-0,1
Imidapril	Tanatril	2.967.000	-7,5	943.000	0,32	-0,3
Summe		**191.356.000**	**-2,7**	**27.896.000**	**0,15**	**-0,9**

Tab. 4.4.1: Verordnung von ACE-Hemmern (rein), 2014

Freiname	Handelsname	äDDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/äDDD (€)	Veränderung zu 2013 (%)
Captopril/HCT	Capozide	725.000	-18,4	103.000	0,14	0,0
	Captopril-Hct "Ratiopharm"	449.000	-17,2	72.000	0,16	0,5
Enalapril/HCT	Co-Enac	18.337.000	-10,3	2.775.000	0,15	0,0
	Co-Mepril	10.959.000	-9,5	2.090.000	0,19	0,0
	Enalapril-Hct "Ratiopharm"	10.579.000	-8,5	1.730.000	0,16	0,0
	Co-Renitec	10.106.000	-13,3	1.992.000	0,20	0,0
	Enalapril-Hct "Sandoz"	7.039.000	4,2	821.000	0,12	-0,1
	Co-Enalapril "1A Pharma"	2.944.000	-5,9	446.000	0,15	0,0
	Co-Renistad	2.229.000	-8,5	339.000	0,15	0,0
	Enalacomp "Genericon"	1.546.000	-0,9	187.000	0,12	0,0
	Renitec	849.000	-11,5	192.000	0,23	0,0
	Enalapril-Hct "Plus Pharma"	684.000	11,6	79.000	0,12	0,0
	Enalapril "Arcana" Comp	500.000	-19,4	76.000	0,15	0,0
	Enalapril/Hct "Teva"	440.000	8,0	51.000	0,12	0,0
	Enac Plus "Hexal"	321.000	-2,9	54.000	0,17	0,0
Lisinopril/HCT	Acecomb	33.203.000	-8,3	6.894.000	0,21	0,2
	Lisinocomp "Genericon"	19.642.000	-2,1	3.210.000	0,16	0,2
	Lisinopril/Hct "Sandoz"	17.252.000	-3,2	2.274.000	0,13	0,3
	Co-Acetan	7.129.000	-9,4	1.472.000	0,21	0,0
	Lisinopril/Hct "Ratiopharm"	6.022.000	-3,3	1.685.000	0,28	-0,6
	Lisinopril/Hct "Interpharm"	5.455.000	-10,9	881.000	0,16	0,2
	Lisinopril/Hct "Actavis"	4.609.000	14,6	491.000	0,11	-0,6
	Acelisino Comp.	3.775.000	-10,6	624.000	0,17	0,0
	Lisinopril-Hct "G.L."	2.587.000	16,5	294.000	0,11	0,2
	Lisihexal Comb	1.936.000	-7,2	302.000	0,16	-0,4
	Co-Lisinostad	1.504.000	15,6	181.000	0,12	-1,2
	Lisinopril/Hct "1A Pharma"	431.000	-39,6	82.000	0,19	44,7
	Lisinopril Comp "Arcana"	114.000	-10,0	21.000	0,19	-0,1
Ramipril/HCT	Ramicomp "Genericon"	11.264.000	-6,0	1.139.000	0,10	0,0
	Tritazide	8.039.000	-8,0	907.000	0,11	-0,1
	Ramipril/Hct "Actavis"	7.220.000	22,2	463.000	0,06	0,2
	Ramipril/Hct "Hexal"	6.821.000	-8,9	634.000	0,09	0,0
	Hypren Plus	6.320.000	-10,2	783.000	0,12	-0,5
	Ramipril/Hct "1A Pharma"	5.216.000	-7,0	491.000	0,09	0,1
	Ramipril/Hct "Sandoz"	3.568.000	-0,3	328.000	0,09	-0,1
	Lannapril Plus	3.186.000	-10,4	353.000	0,11	-0,1
	Ramipril/Hct "Ratiopharm"	1.874.000	-1,7	309.000	0,16	-0,1
	Ramipril/Hct "Interpharm"	895.000	-12,1	160.000	0,18	0,0
	Lasitace	893.000	-15,0	250.000	0,28	0,2
Quinapril/HCT	Accuzide	2.081.000	-14,2	614.000	0,30	0,0
	Quinapril/Hct "Actavis"	115.000	19,6	21.000	0,18	0,0
Cilazapril/HCT	Inhibace Plus "Roche"	3.120.000	-11,3	1.581.000	0,51	0,0
Fosinopril/HCT	Fosicomb	4.053.000	-11,2	497.000	0,12	0,0
	Fosinopril/Hct "Stada"	892.000	-5,8	110.000	0,12	0,0
	Fosinopril-Natrium/Hct "Actavis"	822.000	-9,8	101.000	0,12	0,0
Enalapril/Lercanidipin	Zanipril	10.538.000	13,6	3.584.000	0,34	-7,7
	Enalapril/Lercanidipin "Krka"	89.000	-	17.000	0,19	-
	Lercaprel	9.000	68,1	2.000	0,27	-4,5
Enalapril/Nitrendipin	Cenipres	7.805.000	-6,9	3.200.000	0,41	0,0
Summe		**256.189.000**	**-5,5**	**44.967.000**	**0,18**	**-0,8**

Tab. 4.4.2: Verordnung von Kombinationspräparaten mit ACE-Hemmern, 2014

HCT: Hydrochlorothiazid

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/DDD (€)	Veränderung zu 2013 (%)
Losartan	Losartan "Genericon"	4.326.000	-12,2	559.000	0,13	0,0
	Losartan "1A Pharma"	665.000	-17,5	110.000	0,17	0,0
	Losartan "Hexal"	582.000	-18,4	99.000	0,17	0,0
	Losartan "Ratiopharm"	538.000	-45,8	57.000	0,11	-6,3
	Losartan "Stada"	489.000	-17,8	50.000	0,10	-0,1
	Losartan "Sandoz"	488.000	-9,5	81.000	0,17	0,0
	Losartan "Krka"	286.000	-10,1	42.000	0,15	5,7
	Losartan "MSD"	248.000	-6,4	36.000	0,14	0,5
	Losartan "G.L."	168.000	-37,3	17.000	0,10	-5,7
	Losartan-Kalium "Actavis"	139.000	-9,4	17.000	0,12	2,3
	Losartan "Plus Pharma"	85.000	-28,8	13.000	0,15	-6,0
	Cosaar	63.000	-36,0	17.000	0,27	6,2
Eprosartan	Teveten	947.000	-10,7	741.000	0,78	0,0
Valsartan	Diovan	8.346.000	-4,4	3.094.000	0,37	-0,1
	Valsartan "Sandoz"	3.655.000	17,8	845.000	0,23	-1,20
	Valsartan "Genericon"	2.324.000	28,0	493.000	0,21	-2,4
	Valsax	1.726.000	24,9	437.000	0,25	-0,2
	Valsartan "Ratiopharm"	1.538.000	29,5	311.000	0,20	-1,4
	Valsartan "Actavis"	985.000	41,4	197.000	0,20	-7,9
	Valsartan "Plus Pharma"	606.000	65,9	102.000	0,17	-5,5
	Valsartan "Stada"	563.000	31,4	74.000	0,13	-11,8
	Valsartan "1A Pharma"	469.000	46,0	86.000	0,18	-12,1
	Valsartan "G.L."	233.000	42,6	40.000	0,17	-6,1
	Valsacor	220.000	17,2	50.000	0,23	1,0
Irbesartan	Irbepress	622.000	556,3	88.000	0,14	-2,6
	Irbesartan "Sandoz"	1.000	571,4	1.000	0,89	13,7
Candesartan	Blopress	29.314.000	8,7	5.117.000	0,17	-22,6
	Candesartan "Genericon"	7.382.000	89,7	1.105.000	0,15	-10,7
	Candesartan "Sandoz"	4.922.000	94,8	786.000	0,16	-21,9
	Candesartan "Ratiopharm"	4.757.000	73,2	616.000	0,13	-17,9
	Candesartan "1A Pharma"	2.882.000	171,3	382.000	0,13	-16,9
	Candesartan "Actavis"	2.368.000	163,3	294.000	0,12	-13,7
	Candesartan "Plus Pharma"	1.009.000	166,4	140.000	0,14	-13,4
	Candeblo	873.000	246,2	134.000	0,15	3,9
	Candesartan "Stada"	729.000	84,1	92.000	0,13	-16,4
	Candesartan "Arcana"	482.000	163,4	61.000	0,13	-23,0
	Candesartan "Krka"	473.000	81,1	81.000	0,17	-5,6
	Atacand	465.000	-94,7	189.000	0,41	2,6
	Candesartan "G.L."	239.000	436,1	27.000	0,11	-0,8
Telmisartan	Micardis	3.750.000	-8,9	1.919.000	0,51	-11,3
	Telmicard	48.000	-	10.000	0,21	-
	Telmisartan "Sandoz"	42.000	-	8.000	0,18	-
	Telmisartan "Ratiopharm"	39.000	-	7.000	0,17	-
	Telmisartan "Stada"	11.000	-	2.000	0,17	-
	Tolura	7.000	-	1.000	0,19	-
Olmesartan	Mencord	5.244.000	4,8	3.853.000	0,73	0,2
	Olmetec	2.764.000	-1,6	2.052.000	0,74	1,1
Summe		**98.112.000**	**9,3**	**24.532.000**	**0,25**	**-18,10**

Tab. 4.4.3: Verordnung von Sartanen (rein), 2014

Freiname	Handelsname	äDDD	Veränderung zu 2013	Kosten (€)	Kosten/äDDD (€)	Veränderung zu 2013 (%)
Losartan/HCT	Losarcomp "Genericon"	5.949.000	-11,4	529.000	0,09	-0,5
	Losartan/Hct "Ratiopharm"	1.876.000	-43,1	185.000	0,10	-14,0
	Losartan/Hct "Stada"	1.557.000	-11,8	96.000	0,06	-0,3
	Losartan/Hct "Krka"	826.000	32,8	80.000	0,10	-2,6
	Losartan/Hct "1A Pharma"	783.000	-16,9	43.000	0,06	0,0
	Losartan/Hct "Hexal"	516.000	-19,3	46.000	0,09	-0,7
	Losartan/Hct "Sandoz"	454.000	-14,6	63.000	0,14	1,0
	Losartan/Hct "Actavis"	425.000	-9,2	48.000	0,11	0,0
	Losartan/Hct "MSD"	225.000	-8,8	42.000	0,19	0,0
	Losartan/Hct "Ranbaxy"	162.000	53,7	19.000	0,12	-3,0
	Cosaar Plus	162.000	-35,8	29.000	0,18	5,7
	Losartan/Hct "G.L."	134.000	23,2	10.000	0,07	-2,5
	Fortzaar	76.000	-38,1	7.000	0,09	5,6
	Losartan/Hct "Bluefish"	49.000	15,9	6.000	0,13	-8,9
Eprosartan/HCT	Teveten plus HCT	1.260.000	-9,4	657.000	0,52	0,0
Valsartan/HCT	Co-Diovan	18.142.000	-9,5	4.564.000	0,25	-0,3
	Valsarcomp	5.091.000	27,0	737.000	0,14	0,2
	Valsartan/Hct "Sandoz"	4.714.000	9,1	1.110.000	0,24	0,1
	Co-Valsax	3.062.000	20,7	513.000	0,17	-1,0
	Valsartan/Hct "Ratiopharm"	1.598.000	14,1	333.000	0,21	-1,3
	Valsartan/Hct "Actavis"	1.136.000	15,6	142.000	0,12	-8,9
	Valsartan/Hct "Stada"	979.000	26,3	89.000	0,09	-7,6
	Valsartan/Hct "Plus Pharma"	547.000	164,7	69.000	0,13	5,0
	Valsartan/Hct "G.L."	518.000	15,6	40.000	0,08	-5,6
	Valsartan/Hct "1A Pharma"	513.000	14,6	80.000	0,16	-11,6
	Valsartan/Hct "Krka"	492.000	6,3	47.000	0,10	-0,5
Irbesartan/HCT	Irbepress/Hct	179.000	-	22.000	0,12	-
Candesartan/HCT	Blopress Plus	49.382.000	4,6	5.392.000	0,11	-22,8
	Candesartan/Hct "Ratiopharm"	10.311.000	61,3	757.000	0,07	-16,2
	Candesartan/Hct "Sandoz"	7.134.000	129,0	625.000	0,09	-30,0
	Candesarcomp	6.862.000	83,9	839.000	0,12	-10,6
	Candesartan/Hct "Plus Pharma"	3.027.000	151,6	139.000	0,05	-14,5
	Candesartan/Hct "1A Pharma"	2.527.000	303,3	258.000	0,10	-14,5
	Candesartan/Hct "Stada"	2.136.000	144,0	104.000	0,05	-14,8
	Candesartan/Hct "Krka"	1.653.000	43,7	174.000	0,11	-13,7
	Candeblo Plus	1.308.000	242,7	125.000	0,10	9,2
	Candesartan/Hct "Actavis"	952.000	220,3	128.000	0,13	-12,8
	Atacand Plus	737.000	-94,5	203.000	0,28	1,8
	Candesartan/Hct "G.L."	463.000	448,7	51.000	0,11	-3,5
	Candesartan/Hct "Arcana"	179.000	893,7	16.000	0,09	-7,8
Telmisartan/HCT	Micardisplus	9.431.000	-9,0	3.506.000	0,37	-7,2
	Tolucombi	56.000	-	7.000	0,12	-
	Telmisartan/Hct "Sandoz"	22.000	-	3.000	0,13	-
	Telmisartan/Hct "Stada"	12.000	-	1.000	0,09	-
	Telmisartan/Hct "Ratiopharm"	7.000	-	1.000	0,17	-
Olmesartan/HCT	Mencord Plus	10.131.000	4,3	4.366.000	0,43	-1,6
	Olmetec Plus	5.591.000	2,6	2.376.000	0,42	-1,2
Valsartan/Aml	Exforge	17.857.000	8,9	6.403.000	0,36	-1,3
Olmesartan/Aml	Amelior	13.191.000	12,8	4.650.000	0,35	0,9
	Sevikar	8.026.000	11,9	2.802.000	0,35	1,4
Telmisartan/Aml/HCT	Twynsta	773.000	5,4	437.000	0,56	-1,3
Valsartan/Aml/HCT	Exforge Hct	34.819.000	19,7	8.404.000	0,24	0,2
Olmesartan/Aml/HCT	Amelior Plus	22.691.000	37,6	5.925.000	0,26	0,2
	Sevikar Hct	14.375.000	27,4	3.760.000	0,26	0,6
Summe		**275.074.000**	**10,1**	**61.057.000**	**0,22**	**-7,8**
Aliskiren	Rasilez	1.430.000	-19,5	813.000	0,57	0,6
Aliskiren/HCT	Rasilez Hct	3.442.000	-16,2	1.299.000	0,38	0,4
Aliskiren/Amlodipin	Rasilamlo	252.000	-16,1	104.000	0,41	-0,2
Summe		**5.125.000**	**-17,2**	**2.217.000**	**0,43**	**0,1**

Tab. 4.4.4: Verordnung von Kombinationspräparaten mit Sartanen sowie Aliskiren-Präparaten, 2014;

HCT: Hydrochlorothiazid; Aml.: Amodipin

Einsparpotential

Aufgrund der hohen Verordnungszahlen sind ACE-Hemmer die Arzneimittel mit dem größten Einsparpotential. Für die Ersetzungen von Präparaten zur Erstellung der untenstehenden Modellrechnung dienten die deutschen Rahmenvorgaben Arzneimittel für das Jahr 2014[72] als Grundlage. In diesen Vorgaben werden Enalapril, Linisopril und Ramipril als bevorzugt zu verordnende RAAS-Hemmer (Leitsubstanzen) vereinbart; in untenstehender Modellrechnung (Tab. 4.4.6) wurden alle ACE-Hemmer beispielhaft durch das preisgünstigste Ramipril-Präparat ersetzt. Bei den Sartanen – diese sind laut Rahmenvorgaben Arzneimittel für das Jahr 2014 durch oben genannte ACE-Hemmer zu ersetzen – wurden die Rahmenvorgaben Arzneimittel für das Jahr 2011[73] herangezogen, wo Losartan und Valsartan als Leitsubstanzen definiert wurden.
Zusätzlich wurde eine alternative Modellrechnung ohne Ersetzungen von Präparaten erstellt; Unschärfen können sich durch die 2014 noch eingeschränkte Verfügbarkeit von Telmisartan-Generika ergeben.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Enalapril	7.169.000	43.861.000	1.029.000	14,35	
Lisiopril	9.784.000	54.675.000	2.187.000	22,35	
Ramipril	8.416.000	83.634.000	2.590.000	30,77	
Quinapril	260.000	587.000	160.000	61,61	
Fosinopril	488.000	2.818.000	10.000	2,05	
Enalapril/HCT	10.832.000	66.533.000	2.853.000	26,34	
Lisinopril/HCT	18.413.000	103.660.000	7.026.000	38,16	
Ramipril/HCT	5.817.000	55.295.000	1.989.000	34,19	
Quinapril/HCT	635.000	2.196.000	350.000	55,06	
Cilazapril/HCT	1.581.000	3.120.000	1.176.000	74,35	
Enalapril/Lercanidipin	3.604.000	10.637.000	1.477.000	40,98	
Enalapril/Nitrendipin	3.200.000	7.805.000	1.639.000	51,22	Preisgünstigstes Präparat
Losartan	1.098.000	8.077.000	217.000	19,73	
Valsartan	5.730.000	20.665.000	2.842.000	49,59	
Irbesartan	89.000	623.000	2.000	1,97	
Candesartan	9.024.000	55.894.000	2.318.000	25,69	
Telmisartan	1.947.000	3.898.000	1.284.000	65,96	
Olmesartan	5.905.000	8.008.000	6.000	0,10	
Losartan/HCT	1.204.000	13.193.000	61.000	5,04	
Valsartan/HCT	7.723.000	36.790.000	4.056.000	52,51	
Candesartan/HCT	8.810.000	86.671.000	786.000	8,93	
Telmisartan/HCT	3.518.000	9.528.000	2.375.000	67,52	
Olmesartan/HCT	6.742.000	15.721.000	9.000	0,14	
Summe	**160.668.000**	**825.856.000**	**36.445.000**	**22,68**	

Tab. 4.4.5: Einsparpotential der Hemmstoffe des RAAS ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Enalapril	7.169.000	43.861.000	4.017.000	56,03	Ersetzen durch den preisgünstigsten ACE-Hemmer
Lisinopril	9.784.000	54.675.000	5.448.000	55,69	
Ramipril	8.416.000	83.634.000	2.590.000	30,77	
Quinapril	260.000	587.000	219.000	84,19	
Cilazapril	760.000	2.524.000	584.000	76,76	
Fosinopril	488.000	2.818.000	291.000	59,58	
Imidapril	943.000	2.967.000	735.000	77,98	
Captopril/HCT	175.000	1.174.000	93.000	53,06	Ersetzen durch die preisgünstigste ACE-Hemmer/HCT-Kombination
Enalapril//HCT	10.832.000	66.533.000	6.175.000	57,01	
Lisinopril/HCT	18.413.000	103.660.000	11.156.000	60,59	
Perindopril/HCT	1.000	1.000	1.000	93,61	
Ramipril/HCT	5.817.000	55.295.000	1.989.000	34,19	
Quinapril/HCT	635.000	2.196.000	482.000	75,80	
Cilazapril/HCT	1.581.000	3.120.000	1.363.000	86,19	
Fosinopril/HCT	708.000	5.768.000	304.000	42,96	
Enalapril/Lercanidipin	3.604.000	10.637.000	2.859.000	79,34	Preisgünstigste Kombination
Enalapril/Nitrendipin	3.200.000	7.805.000	2.654.000	82,93	
Losartan	1.098.000	8.077.000	285.000	26,00	Ersetzen durch das preisgünstigste Sartan
Eprosartan	741.000	947.000	646.000	87,21	
Valsartan	5.730.000	20.665.000	3.663.000	63,93	
Irbesartan	89.000	623.000	27.000	29,98	
Candesartan	9.024.000	55.894.000	3.434.000	38,06	
Telmisartan	1.947.000	3.898.000	1.557.000	79,98	
Olmesartan	5.905.000	8.008.000	5.104.000	86,44	
Losartan/HCT	1.204.000	13.193.000	61.000	5,04	Ersetzen durch die preisgünstigste Sartan/ HCT-Kombination
Eprosartan/HCT	657.000	1.260.000	531.000	80,82	
Valsartan/HCT	7.723.000	36.790.000	4.056.000	52,51	
Irbesartan/HCT	22.000	179.000	4.000	17,29	
Candesartan/HCT	8.810.000	86.671.000	781.000	8,86	
Telmisartan/HCT	3.518.000	9.528.000	2.566.000	72,92	
Olmesartan/HCT	6.742.000	15.721.000	5.169.000	76,68	
Valsartan/Amlodipin	6.403.000	17.857.000	4.618.000	72,11	Preisgünstige Kombination
Olmesartan/Amlodipin	7.452.000	21.217.000	5.330.000	71,53	
Telmisartan/Amlodipin	437.000	773.000	359.000	82,29	
Valsartan/Amlodipin/HCT	8.404.000	34.819.000	4.922.000	58,57	
Olmesartan/Amlodipin/HCT	9.685.000	37.066.000	5.979.000	61,73	
Aliskiren	813.000	1.430.000	670.000	82,42	Ersetzen durch Sartane und Sartan-Kombinationen
Aliskiren/HCT	1.299.000	3.442.000	955.000	73,50	
Aliskiren/Amlodipin/HCT	104.000	252.000	79.000	75,82	
Summe	**160.668.000**	**825.856.000**	**91.754.000**	**57,11**	

Tab. 4.4.6: Einsparpotential der Hemmstoffe des RAAS mit Ersetzungen.

Ein weiteres großes – aber mit den zur Verfügung stehenden Daten nicht errechenbares – Einsparpotential ergibt sich dadurch, dass bei Wahl der günstigsten Präparate vielfach der Packungspreis unter der Rezeptgebühr liegt, wodurch nicht nur die Krankenkassen, sondern auch Patienten von wesentlichen Kostenreduktionen profitieren können. Die DDD-Kosten mancher Kombinationspräparate liegen deutlich über den Kosten der Einzelsubstanzen, deren Kosten teilweise auch unter der Rezeptgebühr liegen. Hier wäre weiteres Einsparpotential vorhanden, die höhere Anzahl an einzunehmenden Präparaten könnte jedoch ein Compliancehindernis darstellen.

Referenzen

1. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM: The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2010: 25, 3977-3982.
2. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. 2. Auflage, Arzneiverordnung in der Praxis, 2004: Band 31, Sonderheft 2 (Therapieempfehlungen), abgerufen von: www.akdae.de
3. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B et al. for the ACCOMPLISH Trial investigators: Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2010: 375, 1173-1181.
4. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B et al: Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004: 351, 1952-1961.
5. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group.: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008: 358, 1887-1898
6. Brown MI: Aliskiren. Circulation 2008: 118:;773-784.
7. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister N: Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system und other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet 2005;366, 2026-2033.
8. Cleland JG, Tendora M, Adamus I, Freemantle et al.: The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 2006; 27, 23384345.
9. Cohn M, Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial Investigator: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345, 1667-1675.
10. CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316, 14294435.
11. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U et al for The LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
12. Dahlöf B, Sever PS, Neil R, Poulter NP, Wedel H: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendrofumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOTBPLA): a multicentre randomised controlled trial, Lancet 2005; 366: 895-9D6.
13. Davis BR, Kustis IB, Simpson LM, Black HR et al (ALLHAT): Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Circulation 2008; 119: 2259-2267.
14. Dinkstein K, Kjekshus I, and the OPTIMAAL Steering Committee, for the OPTIMAAL Study Group (2002): Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Lancet 360: 752-760.
15. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyé L, Braunwald E.: Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. Lancet 2000 May 6; 355 (9215): 1575-81.
16. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003 Sep 6; 362(9386): 772-6.
17. Grimm RH, Davis BR, Piller LB, Cutler JA, Margolis KL, Barzilay J, Dart RA, Graumlich JF, Murden RA, Randall OS; ALLHAT Collaborative Research Group.: Heart failure in ALLHAT: did blood pressure medication at study entry influence outcome? J Clin Hypertens (Greenwich). 2009 Sep;11(9):466-74.
18. Haller H, Ilo S, Izzo JL jr, Januszewicz A, et al. ROADMAP Trial Investigators: Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2011; 364: 907-917.
19. Heerspink Hl., de Zecuw D:: Composite renal endpoints: was ACCOMPLISH accomplished? Lancet 2010; 375: 1140-1142.
20. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, et.al. ACCOMPLISH Trial Investigators: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008; 359: 2417-2428.
21. Jamerson KA, Devereux R, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Velazquez EJ, Weir M, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Weber MA.: Efficacy and duration of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide on 24 hour ambulatory systolic blood pressure control. Hypertension 2011; 57: 174-179.
22. Julius S, Kjeldsen SE, Weher M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh I, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A; VALUE trial group: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 363: 2022-2031.
23. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM. for the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators: Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N Engl J Med. 2006; 354: 1685-1697.
24. Kunz R, Friedrich C, Wolkers M, Mann IFE: Meta-analysis: Effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. Ann Intern Med 2008; 148: 30-48.
25. Levy BJ: Can angiotensin II Type 2 receptors have deleterious effects in cardio-vascular disease? Circulation 2004; 109: 8-13.
26. Lewis EI, Hunsicker LG, Bam RP, Rohde RD for the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993: 329: 1456-1462.
27. Lüders S, Schrader I, Berger I, Unger T, Zidek W, Böhm M, Middeke M, Motz W, Lübcke C, Gansz A, Brokarnp L, Schmieder RE, Trenkwalder R Haller H, Dominiak P; PHARAO study group: The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure - a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. J Hypertens 2008, 26: 1487-1496.
28. Malacco E, Santonastascı M, Vari NA, Gargiulo A, Spagnuolo V, Bertocchi F, Palatini P; Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril Study: Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. Clin Ther 2004; 26: 855-865.
29. Mann JF, Ritz E, Kunz R: Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. Lancet 2006: 367: 900.

30. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S on behalf of the ONTARGET investigators: Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double- blind, controlled trial. Lancet 2008; 372: 547-553.
31. Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, McQueen MJ, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Probstfield JL, Avezum A, Cardona-Munoz E, Dagenais GR, Diaz R, Fodor G, Maillon JM, Rydén L, Yu CM, Teo KK, Yusuf S; TRANSCEND: Effect of telmisartan in renal outcomes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009 Jul 7;151(1):1-10, W1-2.
32. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. N Engl J Med 1996cApr 11; 334(15): 939-945.
33. Massie BM, Carson PE, McMurray N, Komajda M, et al. I-PRESERVE Investigators: Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2008, 359: 2456-2467.
34. McMurray, UV Östergren I, Swedberg K, Granger CB et al: Effects of candersartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHANVI-Added trial. Lancet 2003, 362: 767-771.
35. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: The Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria (CALM) Study. Brit Med 2000, 1321; 1440-1444.
36. National Collaborating Centre for Chronic Conditions: Hypetension; management of hypertension in adults in primary care: partial update. London: Royal College of Physicians, 2006. Abgerufen von: guidance.nice.org.uk
37. Parving HH, Persson F, Lewis IB, Lewis EI, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators: Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008; 358: 2433-2446.
38. Pfeffer MA, MCMurray UV, Velazquez JM, Rouleau J-L et al for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893-1906.
39. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P et al: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM Overall programme. Lancet 2003, 362: 559-766.
40. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B, Martinez FA et al: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000 May 6; 355(9215): 1582-7
41. Pitt B: ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction may they rest in PEACE? N Engl J Med 2004; 351: 2115-2117.
42. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-1041.
43. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisari R, Dodesini AR, Remuzzi G: Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004; 351: 1941-1951.
44. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt MW: Renin Angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet 2007; 369: 1208-1219.
45. Schade B: Sicherheitsinformation zu Aliskiren-haltigen Arzneispezialitäten, Mitteilung des BASG, 4.1.2012
46. Schranz R: Wichtige Information zu neuen Gegenanzeigen und Warnhinweisen bei der Anwendung Aliskiren-hältiger Arzneimittel [...], Mitteilung des BASG, 6.3.2012
47. Sipalhi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC: Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2010 Jul;11(7):627-36.
48. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calzium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-2997.
49. The EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782-788.
50. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-153.
51. The ONTARGET Investigators: Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-1559.
52. The Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators: Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 1174-1183.
53. Verma S, Strauss M: Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. These drugs may increase myocardial infarction - and patients may need to be told. BMJ 2004; 329: 1248-1249.
54. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB.: Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction In Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol. 2005; 45: 705-711.
55. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, Slotwiner DJ, Gerdts E, Olsen MH, Aurup P, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Rokkedal J, Devereux RB.: Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction m Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol. 2005; 45: 712-719.
56. Wald NJ, Law MR: A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ 2003; 326: l4l9-1424.
57. White HD: Commentary. Candesartan and heart failure: the allure of CHARM. Lancet 2003; 362: 754-755.
58. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methology, abgerufen von www.whocc.no
59. Wing LMH, Reid MC, Ryan P, Beilin LJ et al for the Second Australian National Blood Pressure Study Group: A comparison of outcomes with angiotensin converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348: 583-592.
60. Yusuf S: From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. Am J Cardiol 2002; 89 (ZA): 18A-25A.

61. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362: 777-781.
62. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S for the PROFESS Study Group: Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008; 359: 1225-1237.
63. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N.: Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality stud Lancet. 2007 Apr 28;369(9571):1431-9.
64. Lancet Editors: Retraction--Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. Lancet. 2013 Sep 7;382(9895):843.
65. Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H; KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. Eur Heart J. 2009 Oct;30(20):2461-9.
66. Eur Heart J. Editors: Retraction of: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study [Eur Heart J (2009) 30:2461-2469]. Eur Heart J. 2013 Apr;34(14):1023.
67. Arzneimittelbrief, AMB 2014, 48, 64DB01, abgerufen von www.der-arzneimittelbrief.de/nachrichten/ manipulation-von-studienergebnissen-durch-den-sponsor-beispiel-valsartan/ am 12.11.2014
68. Justin McCurry: Former Novartis employee arrested over valsartan data. Lancet, Volume 383, Issue 9935, Page 2111, 21 June 2014
69. Arzneitelegramm: Studie mit Reninhemmer Aliskiren (Rasilez) gestoppt, a-t 2012; 43: 16
70. Pressemitteilung des IQWIG, abgerufen vom: www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2012-oder-frueher/zusatznutzen-von-aliskiren-und-amlodipin-als-fixkombination-ist-nicht-belegt.2456.html
71. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Mitteilung über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit: PHV-issue: „Renin-angiotensin system (RAS)-acting agents“, 11.9.2014, abgerufen von www.basg.at am 12.11.2014
72. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGBV – Arzneimittel –für das Jahr 2014, abgerufen von www.kbv.de/
73. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGBV – Arzneimittel –für das Jahr 2011, abgerufen von www.kbv.de/

4.4.2. Betablocker (β-Blocker)

Betablocker stellen eine Säule der Therapie von Herzkreislauferkrankungen dar[5,8,9,12,14,19]. Ihr Status in der Initialtherapie der arteriellen Hypertonie ist Gegenstand von Diskussionen[15], in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC 2016)[27,28] und des britischen National Institute for Heath and Care Excellence (NICE)[19,29,30] gelten Betablocker nicht mehr als Präparate der ersten Wahl. In der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz führen Betablocker zu Verlängerung der Überlebenszeit und Verminderung der Mortalität, dies wird auf das Phänomen des „*Reverse Cardiac Remodelling*“ zurückgeführt[4,7,9,13]. Die Guidelines der ESC empfehlen Betablocker in Kombination mit ACE-Hemmern bei Patienten mit stabilem Herzversagen mit reduzierter Auswurffraktion (Klasse A, Evidenzgrad 1).
In der Nachsorge nach Herzinfarkt liegen gute Daten für Propranolol, Atenolol[1] und Metoprolol vor[23]; hervorzuheben ist die Eigenschaft von Betablockern, die Ausbreitung von Infarktnarben zu verhindern sowie Arrhythmien (Automatismen und rekurrente Erregungen) zu unterdrücken[14].
Als Leitsubstanzen gemäß den deutschen Rahmenvorgaben Arzneimittel für 2014[34] gelten der langwirksame β_1-selektive Betablocker Bisoprolol[6,7]und das kurzwirksame Metoprolol[17,22], das größtenteils in retardierter Zubereitung verordnet wird.
Carvedilol, ein Betablocker mit zusätzlicher Wirkung auf alpha-Rezeptoren, senkt im indirekten Vergleich (Cochrane-Metanalyse)[31] den Blutdruck in geringerem Umfang als andere Wirkprinzipien (Betablocker, Thiazide, RAAS-Hemmer); es reduziert die all-cause-mortality nach Herzinfarkt und reduzierter EF (<40%) um 23% als add-on-Therapie zu ACE-Hemmern (CAPRICORN)[20,26,32] und reduziert die Mortalität von Herzinsuffizienzpatienten (NYHA III-IV), wenn es als Ergänzung zu einer Standardtherapie (Digoxin, Diuretika, ACE-Hemmer) verabreicht wird (US Carvedilol Study, COPERNICUS) [2,20,21,31]
Für Nebivolol liegen Daten aus einer Studie an 2000 Patienten mit Herzinsuffizienz mit einem Alter über 70 Jahren vor (SENIOR)[10,16]. Allerdings wurde nur gegen Placebo an untertherapierten Patienten getestet[18]; es zeigte sich in der SENIOR-Studie kein signifikanter Unterschied im Endpunkt all-cause mortality[25]. Nebivolol soll auch eine gefäßerweiternde[3] und östrogenagonistische[11] Wirkung besitzen.
Im Vergleich zu ACE-Hemmern ist das Nebenwirkungspotential von Betablockern umfangreicher und es sind mehr Kontraindikationen zu beachten. Auch die sog. β_1-selektiven Betablocker sind nicht selektiv genug, um keinen Nebenwirkungen bei Asthma oder COPD hervorzurufen[24]. Weitere Kontraindikationen sind periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Bradycardie und AV-Block ab Grad II. Eine bestehende chronische Herzinsuffizienz kann sich transient verschlechtern.
Betablocker mit partieller intrinsischer Sympathikusaktivierung und nichtselektive Betablocker haben in der Therapie von Herz-Kreislauferkrankungen nur noch eine untergeordnete Beteutung und werden auch vergleichsweise selten verordnet.

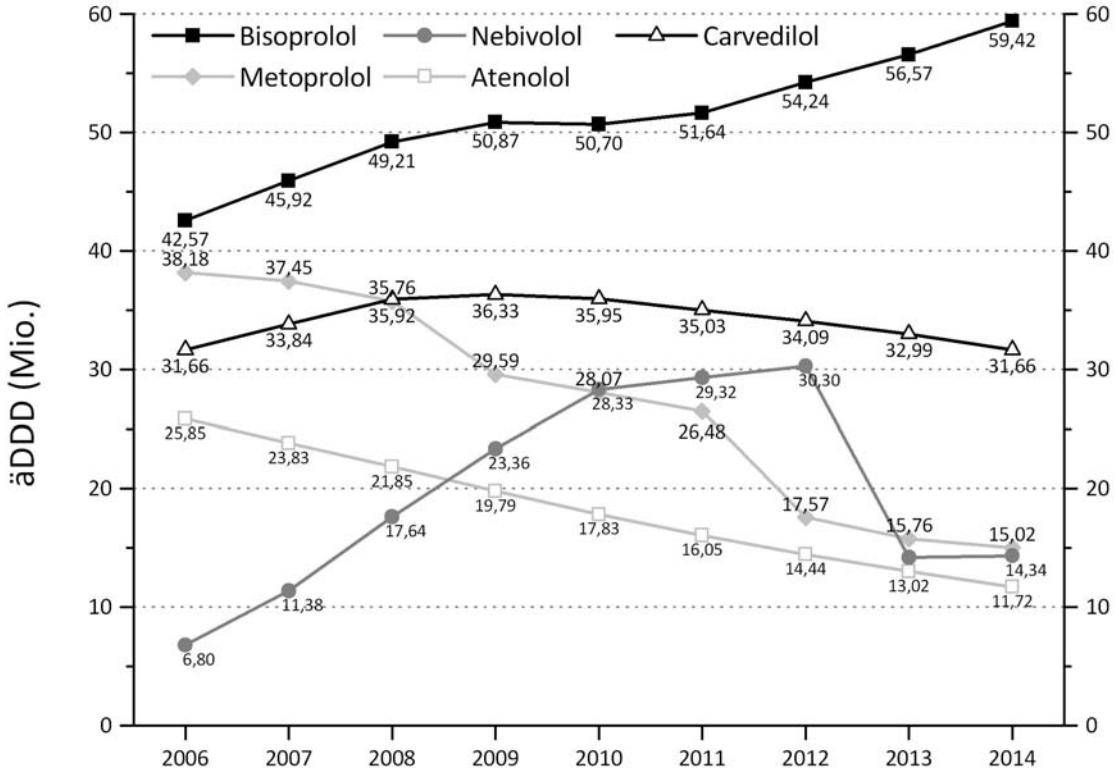

Abb. 4.4.5: Verordnungen von Betablockern incl. Kombinationspräparaten.

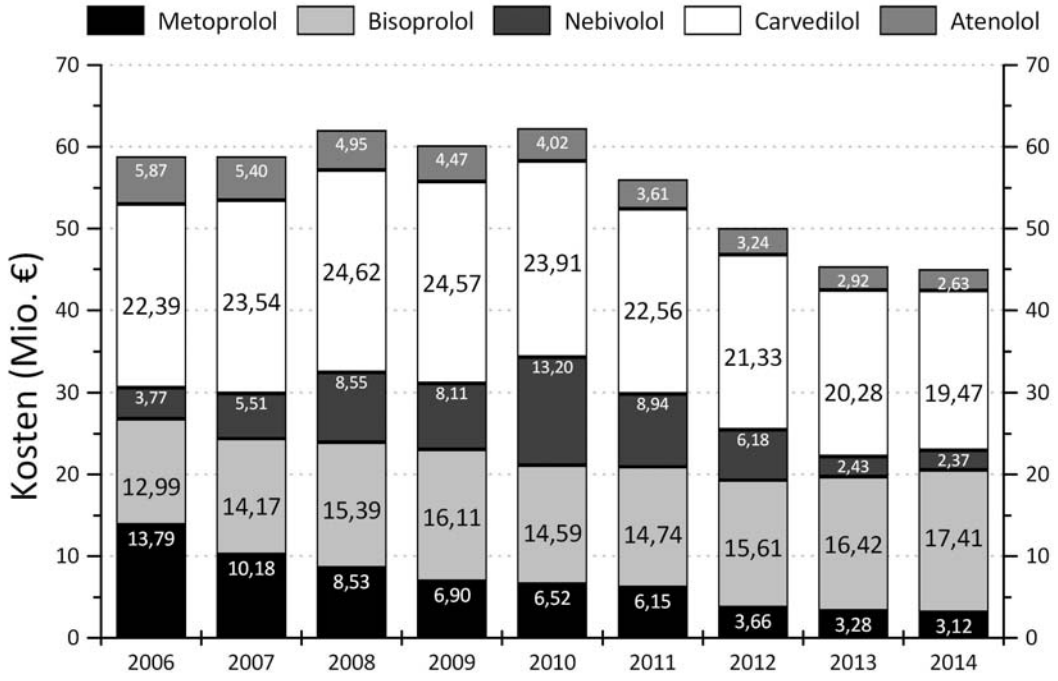

Abb. 4.4.6: Kosten von Betablockern incl. Kombinationspräparaten

Freiname	Handelsname	äDDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Propranolol	Inderal	1.504.000	1,0	733.000	0,49	0,5
Sotalol	Sotacor	1.454.000	-6,5	346.000	0,24	0,1
	Sotahexal	218.000	-10,6	47.000	0,22	-0,5
	Sotastad	150.000	-8,9	33.000	0,22	0,1
Metoprolol	Metoprololsuccinat "Stada"	1.066.000	-3,0	149.000	0,14	17,1
	Metoprolol "Genericon"	729.000	-1,9	190.000	0,26	0,1
	Metoprolol "Ratiopharm"	523.000	-1,7	136.000	0,26	0,0
	Metoprolol "Stada"	361.000	6,1	92.000	0,25	0,3
	Seloken	251.000	-13,4	63.000	0,25	0,0
	Metoprololtartrat "Hexal"	77.000	6,2	20.000	0,26	-0,1
	Lanoc	72.000	-11,9	19.000	0,26	-0,1
Atenolol	Tenormin	2.747.000	-8,7	766.000	0,28	0,1
	Atenolol "Genericon"	1.174.000	0,3	266.000	0,23	0,1
	Atenolol "1A Pharma"	303.000	13,3	68.000	0,22	-0,3
	Atehexal	253.000	-8,2	57.000	0,22	0,2
	Atenolol "Stada"	189.000	25,1	42.000	0,22	-0,4
	Atenolan	144.000	-4,8	33.000	0,23	0,1
	Atenolol "Ratiopharm"	42.000	-86,2	9.000	0,22	-2,8
Bisoprolol	Concor	31.863.000	8,0	11.086.000	0,35	0,0
	Bisoprolol "Arcana"	5.041.000	0,7	1.506.000	0,30	0,2
	Bisocor	3.271.000	0,0	964.000	0,29	0,2
	Bisostad	2.068.000	13,1	610.000	0,30	0,2
	Rivacor	1.788.000	-2,4	519.000	0,29	0,1
	Bisoprolol "Sandoz"	1.378.000	64,9	313.000	0,23	0,5
	Bisoprolol "Ratiopharm"	721.000	8,8	170.000	0,24	1,0
	Bisoprolol "1A Pharma"	449.000	25,3	102.000	0,23	1,1
	Bilokord	134.000	37,5	29.000	0,22	1,8
	Bisoprolol "Accord"	106.000	331,7	22.000	0,21	7,0
Nebivolol	Nomexor	6.846.000	-11,1	1.027.000	0,15	-7,8
	Nebilan	1.164.000	15,9	175.000	0,15	0,0
	Nebivolol "Genericon"	492.000	30,5	74.000	0,15	0,0
	Nebivolol "Stada"	435.000	27,4	58.000	0,13	-2,2
	Nebivolol "Ratiopharm"	386.000	47,0	52.000	0,13	-2,2
	Nebivolol "G.L."	300.000	25,7	40.000	0,13	-2,1
	Nebivolol "Sandoz"	291.000	-9,7	43.000	0,15	0,0
	Nebivolol "Actavis"	252.000	34,3	37.000	0,15	0,0
	Nebivolol "1A Pharma"	180.000	18,7	27.000	0,15	0,0
Carvedilol	Carvedilol "Hexal"	8.322.000	-4,2	4.869.000	0,59	-0,1
	Dilatrend	7.852.000	-4,5	5.991.000	0,76	0,0
	Carvedilol "1A Pharma"	1.992.000	-1,0	1.121.000	0,56	0,1
	Carvedilol "Genericon"	1.962.000	0,0	1.148.000	0,58	-0,1
	Carvedilol "Ratiopharm"	1.173.000	3,6	655.000	0,56	-0,1
	Carvedilol "Alternova"	889.000	3,2	537.000	0,60	0,1
	Carvedilol "Stada"	798.000	5,0	444.000	0,56	0,1
	Carvedilol "Sandoz"	636.000	-1,6	363.000	0,57	0,1
Metoprolol/HCT	Seloken Plus	7.616.000	-7,8	1.553.000	0,20	0,0
	Metoprolol Comp. "Ratiopharm"	680.000	-6,5	108.000	0,16	0,0
Bisoprolol/HCT	Concor Plus	7.226.000	-3,5	1.351.000	0,19	0,0
	Rivacor Plus	2.584.000	-6,4	314.000	0,12	0,0
	Bisoprolol-Hct "Arcana"	1.475.000	-7,4	251.000	0,17	0,0
	Bisostad Plus	676.000	4,4	114.000	0,17	0,0
	Bisoprolol Comp "Ratiopharm"	327.000	-18,3	28.000	0,08	0,0
	Bisoprolol-Hct "Sandoz"	317.000	28,7	33.000	0,10	1,0
Nebivolol/HCT	Nomexor Plus Hct	3.991.000	10,9	830.000	0,21	-0,1
Carvedilol/HCT	Co-Dilatrend	8.034.000	-7,7	4.341.000	0,54	0,0
Atenolol/Chlortalidon	Tenoretic	3.752.000	-9,9	660.000	0,18	0,0
	Atenolol "Genericon" comp.	1.430.000	-10,1	227.000	0,16	0,0
	Atenolan Comp.	277.000	-12,2	47.000	0,17	0,3
Atenolol/Nifedipin	Niften	1.321.000	-9,5	425.000	0,32	0,0
	Beta Adalat	84.000	-46,8	26.000	0,31	0,0
Summe		**135.486.000**	**-0,4**	**46.160.000**	**0,34**	**-0,4**

Tab. 4.4.7: Verordnung von Betablockern und Kombinationspräparaten, 2014

HCT: Hydrochlorothiazid

Einsparpotential

Für alle Betablocker (bis auf die Fixkombination Carvedilol/HCT) sind Generika verfügbar, die jedoch nur zurückhaltend verordnet werden. NICE[19,30,31] und ESC[28,29] empfehlen die Verordnung von preisgünstigen Generika; durch die Wahl preislich günstiger Präparate lässt sich ein Einsparpotential von etwa 10 Mio. € errechnen; durch das Ersetzen von Atenolol und Bisoprolol durch preisgünstige retardierte Metoprololpräparate lässt sich ein weiteres geringfügiges Einsparpotential generieren.
Wie auch bei den Hemmern des RAAS ist von einem weiteren – hier nicht zu berechnenden - Einsparpotential durch Präparate mit Kosten unter der Rezeptgebühr auszugehen.

Substanz	Kosten	äDDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Sotalol	426.000	1.824.000	26.000	6,09	Preisgünstigstes Präparat
Metoprolol	1.456.000	6.728.000	238.000	16,34	
Atenolol	1.242.000	4.852.000	174.000	14,04	
Bisoprolol	15.322.000	46.818.000	5.491.000	35,83	
Nebivolol	1.533.000	10.347.000	91.000	5,95	
Carvedilol	15.128.000	23.624.000	1.902.000	12,57	
Metoprolol/HCT	1.660.000	8.295.000	914.000	55,04	
Bisoprolol/HCT	2.091.000	12.605.000	959.000	45,84	
Atenolol/Chlortalidon	933.000	5.459.000	61.000	6,58	
Summe	**46.160.000**	**135.486.000**	**9.856.000**	**21,35**	

Tab. 4.4.8: Einsparpotential bei Betablockern ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	äDDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Sotalol	426.000	1.824.000	26.000	6,09	Preisgünstigstes Präparat
Metoprolol	1.456.000	6.728.000	238.000	16,34	Preisgünstigstes Präparat
Atenolol	1.242.000	4.852.000	559.000	45,03	Ersetzen
Bisoprolol	15.322.000	46.818.000	8.760.000	57,17	Ersetzen
Nebivolol	1.533.000	10.347.000	91.000	5,95	Preisgünstigstes Präparat
Carvedilol	15.128.000	23.624.000	1.902.000	12,57	Preisgünstigstes Präparat
Metoprolol/HCT	1.660.000	8.295.000	914.000	55,04	Preisgünstigstes Präparat
Bisoprolol/HCT	2.091.000	12.605.000	959.000	45,84	Preisgünstigstes Präparat
Atenolol/Chlortalidon	933.000	5.459.000	61.000	6,58	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**46.160.000**	**135.486.000**	**13.511.000**	**29,27**	

Tab. 4.4.9: Einsparpotential bei Betablockern mit Ersetzungen

Referenzen

1. Aursnes I, Osnes JB, Tvete IF, Gåsemyr J, Natvig B.: Does atenolol differ from other ß-adrenergic blockers? BMC Clin Pharmacol 2007 May 8;7:4.
2. Bell DS, Lukas MA, Holdbruck FK, Fowler MB: The effect of carvedilol on mortality risk in heart failure patients with diabetes: results of a meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2006 Feb;22(2):287-96.
3. Bowman AI, Chen CP, Ford GA: Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. Brit J Clin Pharmacol 1994, 38: 199-204.
4. Brodde OE: Beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the human heart: properties, function, and alterations in chronic heart failure. Pharmacol Rev 1991; 43: 203-242.
5. Chobanian AV, et al: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7). NIH No.04-5230, 2004; update of the JNC7 Report, abgerufen von www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/nc7full.pdf.
6. CIBIS II Study: The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomised trial. 1999 Jan 2;353(9146):9-13.
7. Dargie HI: ß-Blockers in heart failure. Lancet 2003; 362: 2-3.
8. Deutsche Hochdruckliga - Deutsche Hypertonie Gesellschaf: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Stand Juni 2008. abgerufen von www.leitlinien.net/046-001.pdf.
9. Eschenhagen T, Erdmann E: 16. Herzinsuffizienz. In: Lemmer B, Brune K (Hrsg): Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie, 14. Auflage, Springer 2010, Heidelberg New York, S. 229-243.
10. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators et al: Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005; 26: 215-225.
11. Grundt C, Meier K, Grundt A, Lemmer B: Evidence for an estradiol-agonistic action of nebivolol in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 2007; 25: 1001-1007.
12. Hohlfeld T, Kelm M: 17. Koronare Herzkrankheit. In: Lemmer B, Brune K (Hrsg): Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie, 14. Auflage, Springer, Heidelberg -New York 2010, S. 245-257.
13. Hoppe UC, Erdmann E: Herzinsuffizienz Update 2010 und aktuelle ESC-Leitlinien. Herz 2010; 35: 535-541.

14. Kreutz R, Kolloch R: Arterielle Hypertonie. In: Lemmer B, Brune K (Hrsg); Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie, 14. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2010; S. 197-218.
15. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O: Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545-1553.
16. McMurray J: Making sense of SENIORS. Eur Heart J 2005: 26: 203-206.
17. MERIT-HF Study: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure. Lancet 1999; 353: 2001-2007.
18. Moen MD, Wagstaff AI: Nebivolol - a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. Drugs 2006; 66: 1389-1409.
19. National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE): Management of hypertension in adults in primary care: partial update 2006, nice.org.uk
20. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure N Engl J Med. 2001 May 31;344(22):1651-8..
21. Poole-Wilson PA, Svedberg K, Cleland IGF, Lenarda A, Hanrath P, Komajda M et al: Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 7-13.
22. POISE Study Group: Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial) a randomized controlled trial. Lancet2008; 371: 1839-1847.
23. Sackner-Bernstein J: Reducing the risks of sudden death and heart failure post myocardial infarction: utility of optimized pharmacotherapy. Clin Cardiol 2005; 28 (II Suppl 1): 119-27.
24. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E, Wood-Baker R: Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. The Cochrane Library, The Cochrane Collaboration Volume (1), 2006.
25. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM: Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, Crossover study Circulation 2001,104: 511-514.
26. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001 ;344: 1651-1658.
27. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC), 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200
28. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357.
29. National Institute of clinical Excellene (NICE): Hypertension in adults: diagnosis and management Clinical guideline [CG127] Published date: August 2011, abgerufen von www.nice.org.uk/guidance/cg127 am 27.1.2018
30. National Institute of clinical Excellene (NICE): Chronic heart failure in adults: management Clinical guideline [CG108] Published date: August 2010, abgerufen von www.nice.org.uk/guidance/cg108 am 27.1.2018
31. Wong GW, Laugerotte A, Wright JM.: Blood pressure lowering efficacy of dual alpha and beta blockers for primary hypertension, Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 26;(8):CD007449.
32. Colucci WS. Landmark Study: The Carvedilol Post-Infarct Survival Control in left ventricular dysfunction study (CAPRICORN). Am J Cardiol 2004;93(suppl):13B-16B.
33. Packer M, Bristow M, Cohn J, et al. The effect of carvedilol on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334: 1349-1355
34. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGBV – Arzneimittel –für das Jahr 2014, abgerufen von www.kbv.de/

4.4.3. Kalzium-Antagonisten

Kalzium-Antagonisten hemmen spannungsabhängige Kalzium-Kanäle. Sie lassen sich grob in Dihydropyridine (Endung auf „-dipin“) sowie die rhythmusaktiven Substanzen (Verapamil, Diltiazem) einteilen. Die Hauptwirkung der Dihydropyridine ergibt sich aus der peripheren Vasodilatation, was nicht nur zu peripheren Ödemen und Flush (Hautröte besonders im Gesicht), sondern auch zu einer Reflextachycardie führen kann. Ebenso wurde das Auslösen von Stenocardien beschrieben (Steal-Phänomen[17]). Kalzium-Antagonisten zeigen eine gute antihypertensive Wirkung und werden in den Guidelines der Therapie der arteriellen Hypertonie von ESC[19] und NICE[23] als erste Wahl empfohlen. Die Cochrane Collaboration beschreibt die Datenlage im Vergleich zu Betablockern als „nicht robust“ und fordert weitere klinische Studien zur Verbesserung der Datenqualität[14]. Bei hypertensiven Patienten mit rezentem Herzinfarkt, mit chronischem Herzversagen und mit Diabetes scheine andere antihypertensive Substanzen besser geeignet zu sein[12,13,18,19,22], die Guidelines der ESC[18] und NICE [24] sehen Verapamil und Diltiazem kontraindiziert bei Patienten mit Herzversagen und reduzierter Auswurffraktion an.

Für das langwirksame Dihydropyridin Amlodipin liegen bei arterieller Hypertonie zahlreiche günstige Studienergebnisse vor[2,4,6,8,10], kurzwirksame Dihydropyridine erwiesen sich in dieser Indikation als weniger geeignet; die Datenlage basiert mitunter auf Placebovergleichen[9,11]. Für Lercanidipin liegen keine direkte Vergleichsstudien mit anderen Kalziumantagonisten vor, in einer Metaanlayse wurde keine Überlegenheit festgestellt[15,16].

In der Therapie der koronaren Herzkrankheit, der Sekundärprophylaxe bei Herzinfarkt und in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz gelten Kalzium-Antagonisten als Reservepräparate, da Betablocker eine Verbesserung der Prognose und weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen zeigen[3,7,13,18]. Kalzium-Antagonisten eignen sich auch als Alternative bei Kontraindikationen gegenüber Betablockern (z.B. pAVK, Asthma, COPD).

Kombinationspräparate, die neben einem Kalzium-Antagonisten einen ACE-Hemmer oder ein Sartan enthalten, sind im Kapitel RAAS angeführt.

Verapamil und Diltiazem beeinflussen zusätzlich die AV-Überleitung. Diese Substanzen bleiben – nicht zuletzt auch aufgrund ihres Interaktionspotentials besonders mit Betablockern - Reserveindikationen vorbehalten und sind bei Herzinsuffizienz sogar kontraindiziert[13,21].

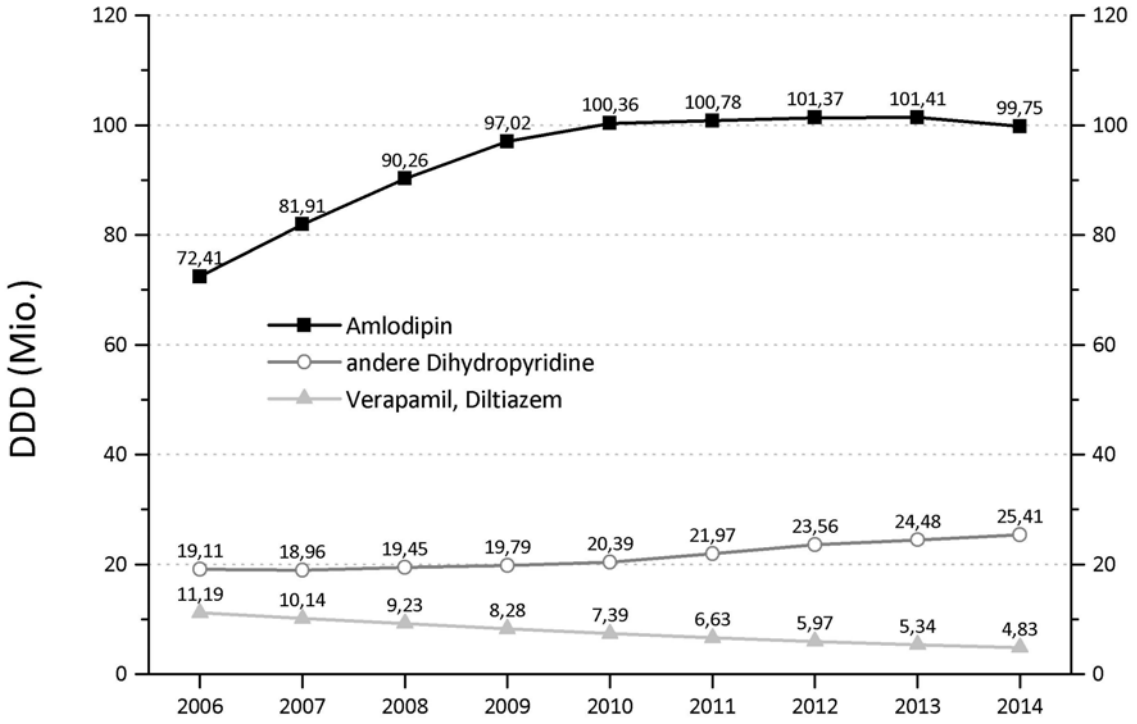

Abb. 4.4.7 : Verordnungen von Kalzium-Antagonisten.

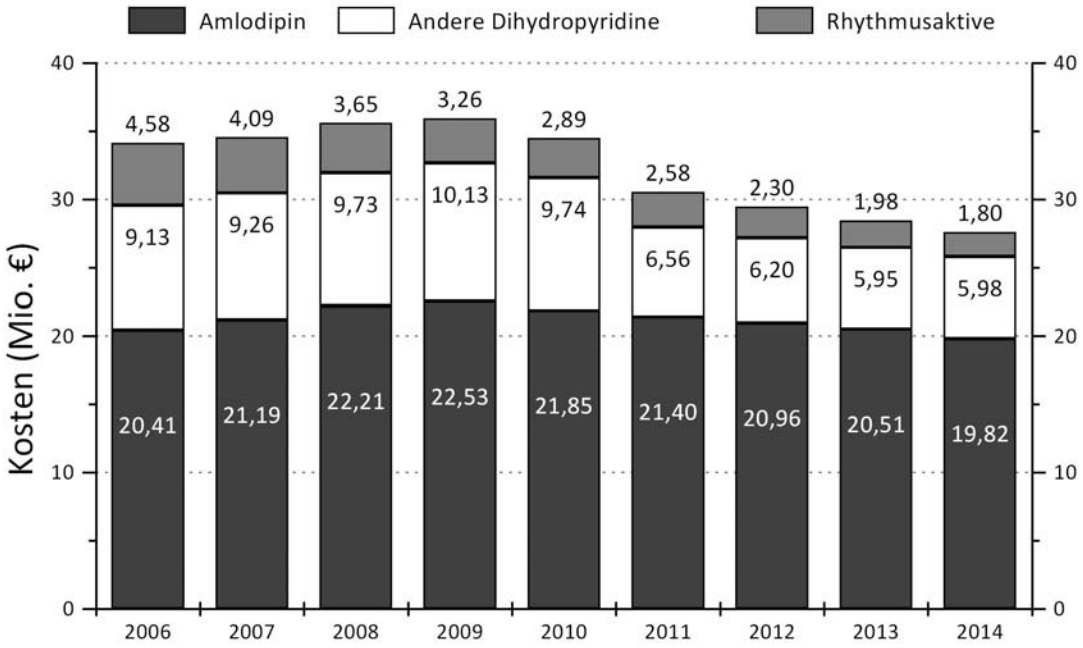

Abb. 4.4.8 : Kosten von Kalzium-Antagonisten. Zu den rhythmusaktiven Substanzen zählen Verapamil und Diltiazem.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Amlodipin	Amlodipin "Genericon"	22.017.000	-5,3	4.162.000	0,19	0,3
	Amlodipin "Hexal"	13.076.000	-7,2	2.135.000	0,16	0,2
	Norvasc	11.492.000	-6,9	5.069.000	0,44	0,0
	Amlodipin "1A Pharma"	10.233.000	1,2	1.430.000	0,14	0,6
	Amlodibene	7.582.000	3,0	1.346.000	0,18	0,8
	Amlodipin "Sandoz"	6.373.000	5,1	1.132.000	0,18	1,0
	Amlodipin "Plus Pharma"	6.203.000	29,1	709.000	0,11	-2,1
	Amlodilan	5.556.000	-8,2	1.048.000	0,19	0,5
	Amlodipin "Interpharm"	5.210.000	-13,5	1.120.000	0,21	0,0
	Amlodipin "Actavis"	4.704.000	5,7	615.000	0,13	0,8
	Amlodinova	2.954.000	2,9	536.000	0,18	0,8
	Amlodipin "Bluefish"	1.654.000	-1,5	201.000	0,12	-0,9
	Amlodipin "Stada"	1.228.000	9,0	150.000	0,12	-27,3
	Amlodipin "G.L."	813.000	30,5	90.000	0,11	-1,9
	Amlodipin "Teva"	432.000	5,1	49.000	0,11	-1,8
	Amlodipin "Accord"	163.000	104,9	19.000	0,12	0,7
	Amlodipin "Mylan"	61.000	-19,1	8.000	0,13	0,5
Felodipin	Plendil	1.188.000	-11,2	456.000	0,38	0,2
	Felodipin "Hexal"	213.000	-4,4	45.000	0,21	-1,0
	Felodipin "Ratiopharm"	85.000	-13,1	25.000	0,30	0,1
	Felodistad	80.000	-13,8	22.000	0,27	0,0
Nifedipin	Adalat	1.383.000	-9,2	350.000	0,25	0,6
	Nifebene	249.000	20,8	56.000	0,22	0,0
	Nifedipin "Stada"	163.000	81,6	36.000	0,22	0,1
	Nifedipin "Genericon"	103.000	-72,5	23.000	0,22	0,0
	Buconif	2.000	-65,9	3.000	1,51	15,6
Nimodipin	Nimotop	7.000	-7,0	41.000	5,55	0,0
Nisoldipin	Syscor	145.000	-12,6	187.000	1,29	0,2
Nitrendipin	Baypress	1.103.000	1,6	792.000	0,72	0,4
Nivaldipin	Tensan Retard	117.000	-11,3	68.000	0,58	0,0
Lercanidipin	Zanidip	14.641.000	6,3	2.917.000	0,20	-2,2
	Lercanidipin "Genericon"	2.112.000	11,3	322.000	0,15	0,5
	Lercanidipin "Actavis"	1.573.000	12,6	270.000	0,17	-0,2
	Lercanidipin "Ratiopharm"	1.138.000	6,2	177.000	0,16	-2,3
	Lercanidipin "Sandoz"	729.000	7,0	133.000	0,18	-1,0
	Lercanidipin "Stada"	384.000	21,5	62.000	0,16	2,1
Verapamil	Isoptin	2.421.000	-9,4	877.000	0,36	0,0
	Verapabene	723.000	-11,0	237.000	0,33	0,0
	Veroptinstada	53.000	-13,4	16.000	0,30	0,0
Diltiazem	Diltiazem "Genericon"	935.000	-9,1	374.000	0,40	-0,10
	Diltiazem "Ratiopharm"	630.000	-8,0	268.000	0,42	0,00
	Diltiastad	68.000	-9,4	26.000	0,38	0,00
Summe		**129.996.000**	**-0,9**	**27.598.000**	**0,21**	**-2,00**

Tab. 4.4.10: Verordnung von Kalzium-Antagonisten (rein)

Einsparpotential

Für die meisten Kalziumantagonisten sind Generika verfügbar. Durch Wahl preislich günstiger Generika unter Berücksichtigung der Zubereitung (retardiert/nicht-retardiert), wie von NICE[23,24] und ESC[18,19] empfohlen, lässt sich für 2014 ein Einsparpotential von etwa 9 Mio. € errechnen. Weiteres Einsparpotential lässt sich durch Ersetzungen langwirksamer Kalziumantagonisten durch generisches Amlodipin erzielen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Amlodipin	19.817.000	99.589.000	7.893.000	39,83	Preisgünstigstes Präparat
Felodipin	548.000	1.566.000	205.000	37,44	
Nifedipin	468.000	1.900.000	32.000	6,81	
Lercanidipin	3.881.000	20.578.000	609.000	15,70	
Verapamil	1.129.000	3.197.000	170.000	15,07	
Summe	**27.598.000**	**129.996.000**	**8.910.000**	**32,28**	

Tab. 4.4.11: Einsparpotential bei Kalzium-Antagonisten ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Amlodipin	19.817.000	99.589.000	7.893.000	39,83	Preisgünstigstes Präparat
Felodipin	548.000	1.566.000	360.000	65,70	Ersetzen durch Amlodipin
Nifedipin	468.000	1.900.000	240.000	51,28	
Nisoldipin	187.000	145.000	170.000	90,72	
Nitrendipin	792.000	1.103.000	660.000	83,29	
Nilvadipin	68.000	117.000	54.000	79,43	
Lercanidipin	3.881.000	20.578.000	1.411.000	36,37	
Verapamil	1.129.000	3.197.000	170.000	15,07	Preisgünstigstes Präparat
Diltiazem	667.000	1.633.000	177.000	26,53	Ersetzen durch Verapamil
Summe	**27.598.000**	**129.996.000**	**11.136.000**	**40,35**	

Tab. 4.4.12: Einsparpotential bei Kalzium-Antagonisten mit Ersetzungen

Referenzen

1. Cohn JN, Ziesche SM, Loss LE, Anderson GF, V-HeFT Study Group: Effect of felodipine on shortterm exercise and neurohormone and long-term mortality in heart failure: Results of V-HeFT. Circulation 1995; 92: 1-143.
2. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfeld M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, Mclnnes GT, Mehlsen I, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren I; ASCOT Investigators: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Out-comes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.
3. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: Leitlinien zur Behandlung der chronischen koronaren Herzkrankheit. Z Kardiol 2003; 92: 501-521.
4. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Padel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA: Meta-analysis of trials comparing ß-blockers, Calzium antagonists, and nitrates for stable angina. JAMA 1999, 281: 1927-1 936.
5. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P: Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lecanidipine and other dihydropyridine Kalzium channel blockers. Clin Ther 2009; 31: 1652-1663.
6. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol FJ; CAMELOT Investigators: Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217-2225.
7. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL: Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1996 Oct; 335, 1107-1114.
8. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brian E, Dobson IF., Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators: Effects of ß-blockers and calcium channel blockers on within-individual variability and risk of stroke. Lancet Neurol 2010; 9: 469-480.
9. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A.: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur Trial Investigators). Lancet. 1997 Sep 13;350(9080):757-64.
10. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: The antihypertensive and lipid lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or Calcium channel blocker vs diuretics. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-2997.
11. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R: Effect of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. N Engl J Med 1999 Mar 4; 340(9): 677-684.

12. Chobanian AV, et al: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7). NIH No.04-5230, update of the JNC7 Report. 2004, abgerufen von www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/nc7full.pdf.
13. W.H. Wilson Tang, Emily J. Tsai et al.: 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American American Heart Association, Inc. Published online June 5, 2013; Circulation, Online ISSN: 1524-4539
14. Chen N, Zhou M, Yang M, Guo J, Zhu C, Yang J, Wang Y, Yang X, He L.; Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Aug 4;(8):CD003654.
15. Arzneitelegramm: Kalziumanagonist Lercanidipin a-t 2000;31: 90-1
16. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P.: Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. Clin Ther. 2009 Aug;31(8):1652-63.
17. Yokoyama M, Koizumi T, Fujitani K, Mizutani T, Fukuzaki H.: Adverse response to nifedipine in unstable angina pectoris. Chest. 1982 May;81(5):646-8.
18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC., Eur J Heart Fail. 2016 Aug;18(8):891-975.
19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357.
20. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S : Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Circulation 1991;83: 52–60.
21. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL, Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 335:1107–1114
22. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L.: Effect of the Calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation 1997; 96:856–863.
23. National Institute for clinical Excellence (NICE): Hypertension in adults: diagnosis and management Clinical guideline [CG127] Published date: August 2011, abgerufen von www.nice.org.uk/guidance/cg127 am 27.1.2018
24. National Institute of clinical Excellence (NICE): Chronic heart failure in adults: management Clinical guideline [CG108] Published date: August 2010, abgerufen von www.nice.org.uk/guidance/cg108 am 27.1.2018

4.4.4. Diuretika

Der Begriff Diuretika bezeichnet Substanzen, die die Urinproduktion (Diurese) erhöhen; die Wirkung von Diuretika geht jedoch über rein diuretische Wirkung hinaus, bei Thiaziddiuretika und kaliumsparenden Diuretika steht die diuretische Wirkung im Hintergrund. Nach ATC werden die Diuretika nach der diuretischen Wirkung in „schwache“ Diuretika (Low-Ceiling), „starke“ Diuretika, (High-Ceiling), kaliumsparende Diuretika, Kombinationspräparate und „Andere“ eingeteilt; davon abweichend erfolgt die pharmakologische Einteilung nach Wirkmechanismus (Zielstruktur in der Niere) in Thiaziddiuretika (Hemmung des NaCl-Kotransporters im frühdistalen Tubulus), Schleifendiuretika (Hemmung des Natrium-Kalium-Chloridtransporters in der Henle’schen Schleife) und kaliumsparende Diuretika, die sich in Aldosteronantagonisten und Natriumkanalblocker unterteilen lassen. Weitere Diuretika (Osmotische Diuretika, Carboanhydrasehemmer) sind Sonderindikationen vorbehalten; sie zeigen niedrige Verordnungszahlen. Hohe Verordnungszahlen entfallen auf Hydrochlorothiazid als Kombinationspartner zu anderen Substanzen (ACE-Hemmer, Sartane, Betablocker, Kalziumantagonisten); dieser Anteil ist nicht bei den Diuretika, sondern bei den genannten Substanzen enthalten.
Die DDDs bei Kombinationspräparaten zweier Diuretika wurde analog den Kombinationspräparaten bei Hemmstoffen der RAAS und bei Betablockern berechnet und entsprechend als äDDDs gekennzeichnet.

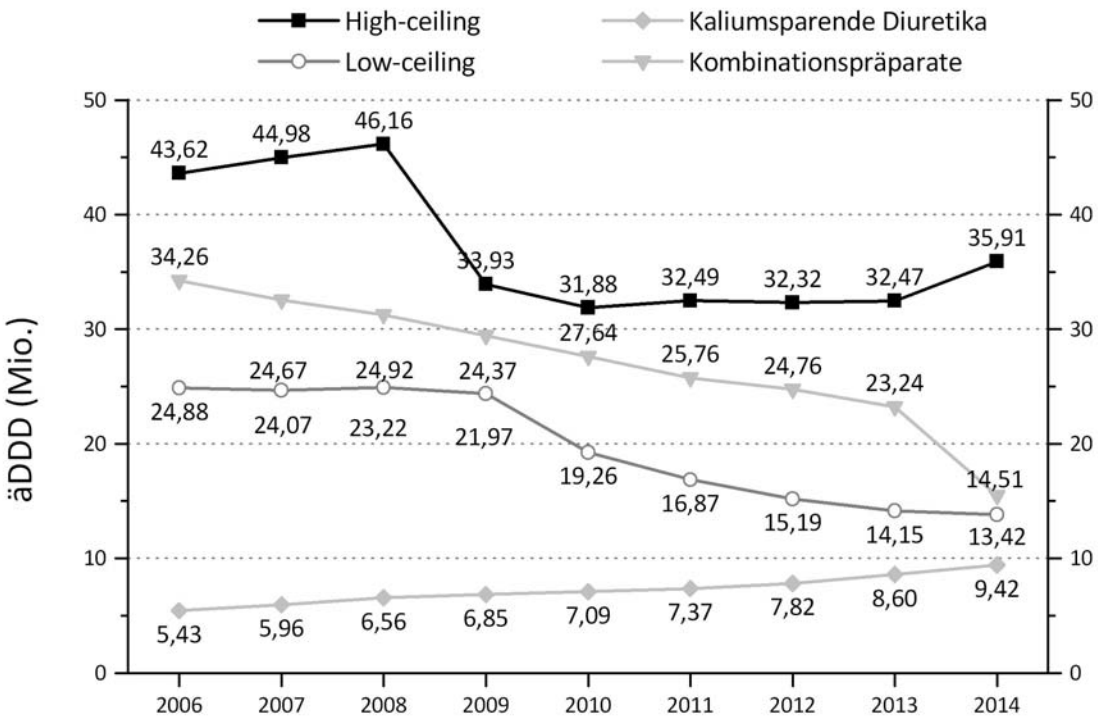

Abb. 4.4.9: Verordnungen von Diuretika (rein und Kombinationen zweier Diuretika).

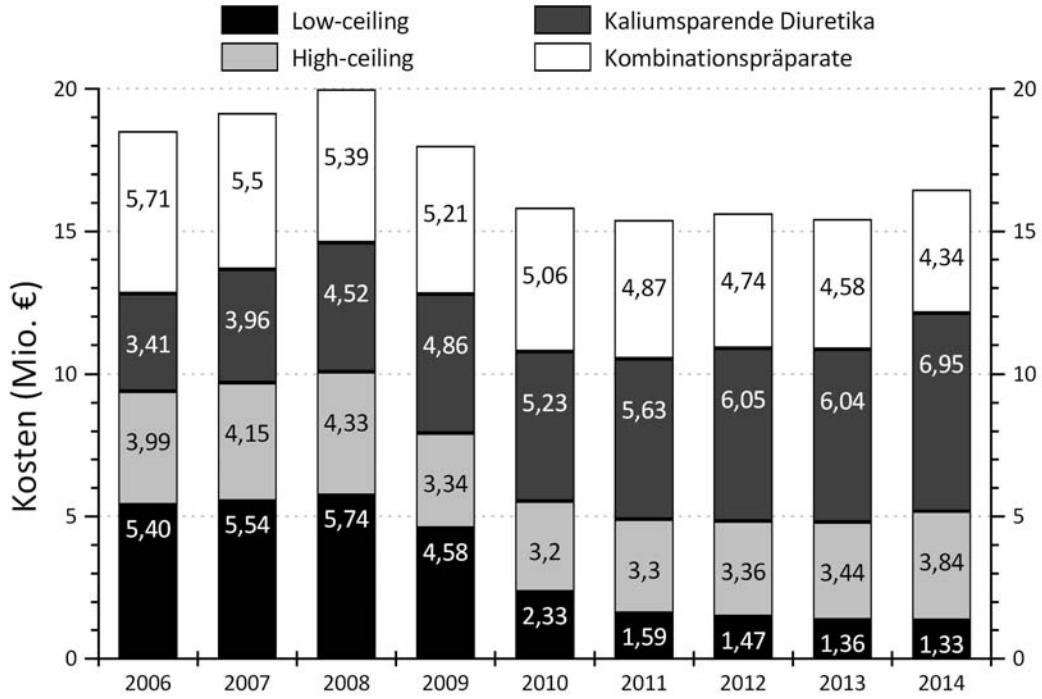

Abb. 4.4.10: Kosten von Diuretika (rein und Kombinationen zweier Diuretika)

Schleifendiuretika

Schleifendiuretika hemmen den Natrium/Kalium/Chlorid-Kotransporter in der Henle'schen Schleife der Nierenkanälchen.
Schleifendiuretika eignen sich zur Ausschwemmung von cardialen Ödemen bei Herzinsuffizienz, aber auch zur forcierten Diurese bei Hyperkalziämie und Hyperkaliämie und – hochdosiert – in der Therapie der Niereninsuffizienz, z.B. zur Prävention der Schockniere[13,14]. Zunehmende Bedeutung bes. in der Ödemausschwemmung unter Herzinsuffizienz kommt der langwirksamen Substanz Torasemid zu, wenngleich es keine eindeutige Evidenz für die Überlegenheit dieser Substanz gibt[1,6,7,11].

Thiaziddiuretika

Der Großteil der verordneten Antihypertensiva (RAAS-Hemmer, Betablocker) sind Kombinationspräparate mit Hydrochlorothiazid. In der Therapie der unkomplizierten arteriellen Hypertonie (also ohne Niereninsuffizienz, Diabetes, KHK und Herzinsuffizienz) sind Thiaziddiuretika initial allein oder in Kombination empfohlen[17,18]. Die Cochrane Collaboration erkennt jedoch ein erhöhtes Bias-Risiko bei Studien mit Hydrochlorothiazid[19]. Eine Meta-Analyse zeigt, dass niedrig dosierte Diuretika in der Hypertonie die wirksamste Behandlung zur Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität darstellen[10]. In der ALLHAT-Studie[12] hat Chlortalidon einen guten therapeutischen Nutzen in der Therapie der arteriellen Hypertonie gezeigt, Hydrochlorothiazid (HCT) schneidet etwas schlechter ab – es gibt jedoch keine große prospektive Vergleichsstudie zwischen den beiden Substanzen. In Kombination mit ACE-Hemmern oder ARBs zeigt HCT eine additive Wirkung, wenn die Monotherapie nicht effektiv ist[17,20]. Aussagen zu Langzeiteffekten oder harten Endpunkten liegen nicht vor.
Die Datenlage hinsichtlich der neueren Analoga Xipamid und Indapamid ist vergleichsweise geringer, es existieren nur kleine Vergleichsstudien mit bewährten Substanzen bei arterieller Hypertonie[21-23].

Kaliumsparende Diuretika

Alle kaliumsparenden Diuretika sind zur Therapie oder Prophylaxe der diuretikainduzierten Hypokaliämie und in der Therapieergänzung bei Herzversagen geeignet, allerdings muss die

Indikation sorgfältig gestellt werden, ebenso muss eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen, um Hyperkaliämien – die auch lebensbedrohlich sein können – zu vermeiden[2,3,4,9]. Die Ergebnisse der RALES-Studie[9] und deren Verankerung in Guidelines haben zu einer zu großzügigen Verordnung bei Herzinsuffizienz geführt; in den USA wurden die dadurch bedingten Todesfälle aufgrund Hyperkaliämie auf über 4000 jährlich geschätzt[3].
Weitere Indikationen stellen Hyperaldosteronismus, Leberzirrhose mit Aszites und das nephrotische Syndrom dar. Da Spironolacton auch eine Affinität für den Progesteronrezeptor zeigt, kann es beim Mann zu Gynäkomastie kommen – hier kann auf Eplerenon umgestellt werden; diese Substanz zeigt keine Affinität zum Progesteronrezeptor; sie soll eine Wirksamkeit u.a. in der Therapie der Herzinsuffizienz und in der Nachsorge nach Herzinfarkt besitzen, wurde allerdings nur gegen Placebo getestet[8,15].

Freiname	Handelsname	äDDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Hydrochlorothiazid	Hct "G.L."	703.000	3,9	59.000	0,08	0,1
Chlortalidon	Hydrosan	43.000	1,7	5.000	0,11	0,0
Xipamid	Aquaphoril	12.324.000	-2,8	965.000	0,08	0,1
Indapamid	Indapamid "Ratiopharm"	440.000	1,3	91.000	0,21	0,0
	Indapamid "Actavis"	359.000	3,7	71.000	0,20	0,0
	Indapamid "Stada"	352.000	1,4	68.000	0,19	-0,7
	Indapamid "Interpharm"	258.000	-2,6	54.000	0,21	0,0
	Fludex	32.000	-25,4	15.000	0,46	0,0
Furosemid	Lasix	22.552.000	10,0	2.238.000	0,10	-0,9
	Furon	4.433.000	12,1	390.000	0,09	0,0
	Furohexal	3.482.000	3,2	278.000	0,08	-0,9
	Furosemid "Genericon"	1.246.000	7,7	100.000	0,08	0,0
	Furosemid "1A Pharma"	455.000	6,9	35.000	0,08	0,1
	Furostad	364.000	24,5	28.000	0,08	-0,8
Bumetanid	Burinex "Leopold"	215.000	-4,9	33.000	0,15	0,0
Torasemid	Torasemid "Hexal"	3.163.000	24,1	738.000	0,23	0,7
Spironolacton	Spirobene	3.765.000	8,2	2.102.000	0,56	0,0
	Spirono "Genericon"	2.964.000	9,5	1.641.000	0,55	0,0
	Aldactone	1.194.000	-6,4	724.000	0,61	0,0
	Spironolacton "Agepha"	234.000	7,6	134.000	0,57	0,1
	Spirohexal	61.000	-4,1	35.000	0,57	-0,3
Eplerenon	Inspra	583.000	34,5	1.312.000	2,25	0,9
	Eplerenon "Genericon"	414.000	44,9	679.000	1,64	0,5
	Eplerenon "Ratiopharm"	202.000	44,3	325.000	1,61	-1,4
Amilorid/HCT	Moduretic	1.393.000	-85,0	38.000	0,03	0,0
	Amilostad Hct	938.000	15,5	46.000	0,05	0,0
	Dytide H	737.000	8,9	97.000	0,13	0,0
Spironolacton/Bendroflumethiazid	Sali-Aldopur	3.000	72,9	1.000	0,45	0,3
Spironolacton/Buticid	Aldactone-Saltucin Forte	570.000	-12,7	270.000	0,47	2,5
Furosemid/Spironolacton	Lasilacton	5.374.000	-1,5	1.877.000	0,35	-0,2
	Spirono "Genericon"	3.927.000	-0,3	1.218.000	0,31	-0,1
	Furo-Spirobene	2.524.000	3,4	792.000	0,31	-0,2
Summe		**75.304.000**	**-4,9**	**16.460.000**	**0,22**	**12,2**

Tab. 4.4.13: Verordnung von Diuretika (rein und Diuretika-Kombinationspräparate), 2014.

Einsparpotential

Durch Verwendung preisgünstiger Generika lässt sich bei den Diuretika ein Einsparpotential von etwa 1 Mio. € für das Jahr 2014 errechnen, ein geringfügiges weiteres Einsparpotential lässt sich durch das Ersetzen von Chlortalidon und Indapamid z.B. durch generisches Xipamid erzielen. Der Großteil der Diuretika (meist Hydrochlorothiazid) nach DDD wird als Kombinationspartner zu RAAS-Hemmern und Betablockern verschrieben und scheint hier nicht auf. Das Einsparpotential bei Diuretika ist insgesamt gering.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Indapamid	299.000	1.441.000	14.000	4,61	Preisgünstigstes Präparat
Furosemid	3.069.000	32.533.000	470.000	15,30	
Spironolacton	4.635.000	8.218.000	59.000	1,27	
Eplerenon	2.316.000	1.199.000	385.000	16,63	
HCT/Kaliumsparende	181.000	3.068.000	75.000	41,31	
Furosemid/Kaliumsparende	3.886.000	11.824.000	157.000	4,05	
Summe	**16.460.000**	**75.304.000**	**1.159.000**	**7,04**	

Tab. 4.4.14: Einsparpotential ausgewählter Diuretika ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Chlortalidon	5.000	43.000	1.000	27,27	Ersetzen durch z.B. Xipamid
Indapamid	299.000	1.441.000	184.000	61,45	
Furosemid	3.069.000	32.533.000	470.000	15,30	Preisgünstigstes Präparat
Spironolacton	4.635.000	8.218.000	59.000	1,27	
Eplerenon	2.316.000	1.199.000	385.000	16,63	
HCT/Kaliumsparende	181.000	3.068.000	75.000	41,31	
Furosemid/Kaliumsparende	3.886.000	11.824.000	157.000	4,05	
Summe	**16.460.000**	**75.304.000**	**1.331.000**	**8,08**	

Tab. 4.4.15: Einsparpotential ausgewählter Diuretika mit Ersetzungen**.**

Referenzen

1. Cosin J, Diez J, TORIC investigators: Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002; 4: 507-513.
2. Jacob MS, Tang WH: Aldosterone-receptor antagonists in heart failure: insights after EMPHASIS-HF. Curr Heart Fail Rep. 2011; 8(1): 7-13.
3. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier D: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med 2004; 351: 543-551.
4. Lachaine J, Beauchemin C, Ramos E: Use, tolerability and compliance of spironolactone in the treatment of heart failure. BMC Clin Pharmacol 2011 May 20; 11(1): 4
5. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennett SJ, Perkins SM, Smith FE, Lane KA, Adams LD, Tierney WM, Brater DC: Open label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. Am J Med 2001; 111(7): 513-520.
6. Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JP: A pharmacoeconomic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. Clin Ther 1999; 21: 854-866.
7. Pitt B, Nicklas J: Loop diuretics in patients with heart failure: time to change to torasemide? J Cardiovasc Pharmacol 2009; 53: 435-437.
8. Pitt B, Remine W, et al.Zannad F, Neaton J, Martinez E, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial lnfarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, N Engl J Med 2003; 348: 1309-1321.
9. Pitt B, Zannad F, Remme WI, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study lnvestigators. N Engl J Med 1999; 341: 709-7l7.
10. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS: Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA 2003; 289: 2534-2544.
11. Stauch M, Stiehl L: Controlled, double-blind clinical trial on the efficacy and tolerance of torasemide in comparison with furosemide in patients with congestive heart failure - a multicenter study. Prog Pharmacol Clin Pharmacol 1990; 81, 121-126.
12. The ALLHAT Officers and Coordinators For the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or Calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2003; 288: 298-299.
13. Wargo KA, Banta WM: A comprehensive review of the loop diuretics: Should furosemide be the first line? Ann Pharmacother 2009; 43: 18364847.
14. Wilcox CS: New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 2002: 13: 798-805.
15. Zannad F, McMurray II, Krurn H, van Veldhuisen DI, Swedberg K, Shi H, Vincent I, Pocock SI, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group: Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364: 11-21.
16. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL: Thiazide Diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. Hypertension 2006; 48: 219-224.
17. Chobanian AV, et al: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7). NIH No.04-5230, update of the JNC7 Report 2004. abgerufen von www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/nc7full.pdf.
18. Anonym: Treating essential hypertension. The first choice is usually a thiazide diuretic; Prescrire Int. 2014 Sep;23(152):215-20.
19. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM: Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 29;(5):CD003824.
20. Crawford P, Dy D, Carney M. Clinical inquiries. Which combination drug therapies are most effective for hypertension? J Fam Pract. 2011 Nov;60(11):684-6.
21. Kumar S, Pandhi P, Wahi PL, Sharma PL A randomized double-blind clinical trial of xipamid and hydrochlorothiazide in essential hypertension. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1984 Oct;22(10):549-51.
22. Plante GE, Robillard; Indapamide in the treatment of essential arterial hypertension: results of a controlled study. Curr Med Res Opin. 1983;8 Suppl 3:59-66.
23. Kreeft JH, Langlois S, Ogilvie R: Comparative trial of indapamide and hydrochlorothiazide in essential hypertension, with forearm plethysmography. J Cardiovasc Pharmacol. 1984 Jul-Aug;6(4):622-6.

4.4.5. Weitere Blutdrucksenker

In diesem Kapitel werden die Antihypertensiva aus der ATC-Gruppe C02 behandelt; viele Substanzen aus dieser Gruppe sind vom Markt verschwunden (C02B: Ganglienblockierende Substanzen, C02D: Substanzen mit Wirkung auf die glatte Muskulatur in Arteriolen – mit Ausnahme von Minoxidil). Nur zentralwirksame (C02A) und peripher wirksame (C02C) antiadrenerge Substanzen zeigen relevante Verordnungszahlen. Arzneimittel zur Behandlung der seltenen pulmonalen Hypertonie (C02KX) zeigen entsprechend der Seltenheit des Auftretens dieser Erkrankung geringe Verordnungszahlen, sind jedoch auffallend hochpreisig: Besonders Bosentan ist mit Kosten von fast 100 €/DDD verantwortlich für die vergleichsweise hohen Kosten der nur in geringen Zahlen verordneten Substanzen zur Therapie der pulmonalen Hypertonie.

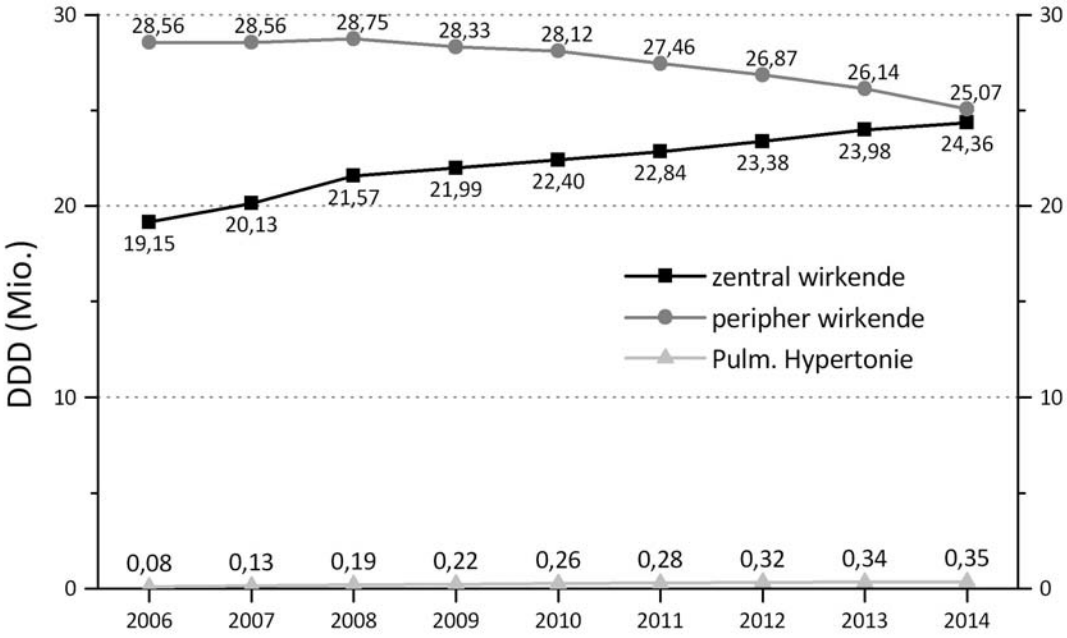

Abb. 4.4.11: Verordnungen von weiteren Antihypertensiva. pulm. = pulmonale

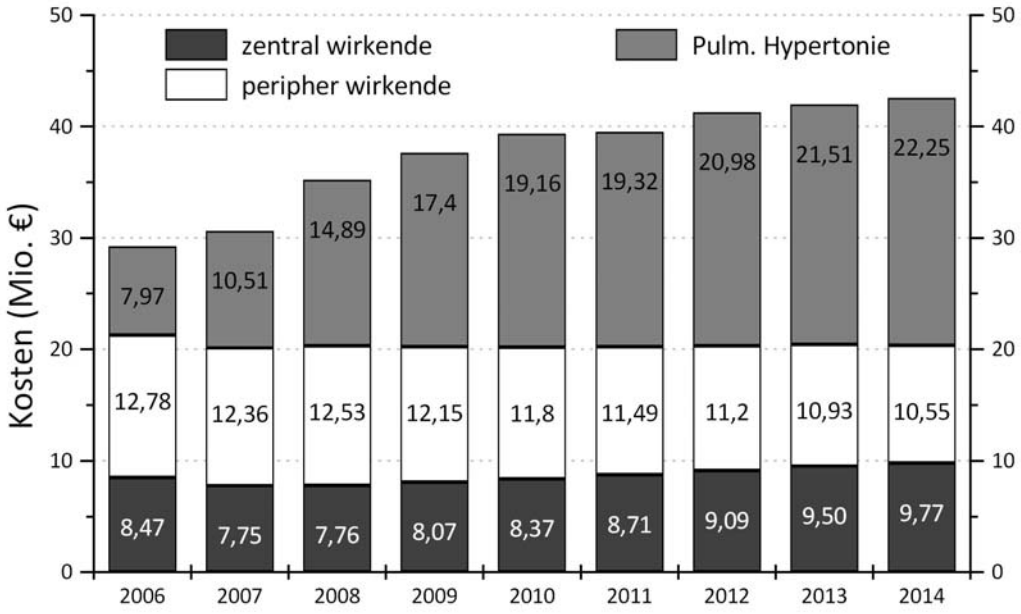

Abb. 4.4.12: Kosten von weiteren Antihypertensiva. pulm. = pulmonale

4.4.6. Peripher wirkende Blutdrucksenker: Alpha-Blocker

Alpha-Blocker gelten in der Therapie der arteriellen Hypertonie als Reservepräparate, seitdem die kardioprotektiven Eigenschaften von Betablockern und ACE-Hemmern bekannt sind. Auch als Kombinationspartner in der antihypertensiven Therapie gelten Alpha-Blocker nicht mehr als *state of the art*[8]. Benefits ergeben sich eventuell bei herzgesunden Männern mit arterieller Hypertonie und Protstata-bedingten Miktionsstörungen, wobei für Terazosin die beste Evidenz besteht[4]. Auch wenn alpha-Blocker mit der Indikation „Therapie der Prostata-hypertrophie" verordnet werden, so bleiben sie doch Antihypertensiva: eine bestehende antihypertensive Therapie muss zur z.B. Vermeidung von Hypotonie entsprechend angepasst werden.
Wegen der Hypotonieneigung sind alpha-Blocker für ältere Menschen nur eingeschränkt empfohlen[1], bei Herzinsuffizienz sind sie kontraindiziert[11], die ESC warnt vor der Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Auswurffraktion (Klasse III-Empfehlung, Evidenzgrad A)[25].
Als Nischenindikationen für Urapidil gelten aufgrund seiner guten Steuerbarkeit die Therapie der hypertensiven Krise[10], sowie die Schwangerschaftshypertonie[5,6,12]. In den ESC-Guidelines kommt Doxazosin eine Rolle in der Therapie der therapieresistenten Hypertonie zu, Urapidil wird in diesen Guidelines nicht mehr erwähnt[24].
Die Cochrane Collaboration kommt zu dem Schluss, dass es keine kontrollierten Studien gibt, die zeigen, dass Antihypertensiva die Mortalität und Morbidität bei Patienten mit hypertensiver Krise reduzieren; eine Metaanalyse der verschiedenen Substanzen ist aufgrund insuffizienter Datenlage nicht durchführbar[22].

4.4.7. Zentrale Blutdrucksenker/Antisympathotonika

Auch diese Arzneimittelgruppe ist in der Therapie von Herzkreislauferkrankungen von neuen, wirksameren und nebenwirkungsärmeren Präparaten wie ACE-Hemmern, Betablockern und Kalzium-Antagonisten[13] abgelöst worden. Die ESC beschreibt die zentralwirksamen Blutdrucksenker zwar als effektiv, es findet sich in den Guidelines zur Therapie der Hypertonie keine Empfehlung hinsichtlich der Verordnung[24]; Aufgrund fehlender Vergleichsstudien mit den Substanzen der ersten Wahl empfehlen die JNC8-Leitlinien[23] zentrale Blutdrucksenker nicht als erste Wahl, in der NICE-Guidance CG127 sind zentralwirksame Substanzen nicht mehr erwähnt[24], die Cochrane Collaboration findet die Datenlage in der Anwendung in der primären Hypertonie bezüglich klinischer Outcomes ungenügend[22].
Bei Herzinsuffizienz sind diese Substanzen, insbesondere Moxonidin, mit Risiken behaftet[11].
Für Methyldopa ist die Schwangerschaftshypertonie als therapeutische Nische geblieben[5,6].
Rilmenidin ist ein Agonist am Imidazolin I_1-Rezeptor und besitzt eine sympatholytische und antihypertensive Wirkung, eine Verbesserung der Glucosetoleranz[14,15] hat sich nicht bestätigt[2], die gesteigerte Adiponectinkonzentration führt zu keinem klinisch relevanten Outcome[7,16].

4.4.8. Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert als Anstieg des mittleren pulmonal arteriellen Drucks (PAPm) auf ≥ 25 mmHg in Ruhe, invasiv gemessen mittels Rechtsherzkatheter (RHK).
Die PH tritt primär (idiopathisch, hereditär) oder sekundär (Arzneimittelnebenwirkungen, Toxine, Strahlung, Infekte, Herzerkrankungen, Thrombembolien, multifaktoriell) auf. In den letzten Jahren sind viele Arzneimittel, die eine Lungenfibrose verursachen können (z.B. Mutterkornalkaloid-Derivate als Dopaminagonisten in der Therapie des Mb. Parkinson) sukzessive vom Markt verschwunden; andere (z.B. Amiodaron als Dauertherapie) werden zurückhaltender eingesetzt.
Die Diagnose der PH basiert auf Symptomen und Untersuchungsbefunden sowie der Durchführung gezielter Untersuchungen, die bestätigen, dass die hämodynamischen Kriterien

erfüllt sind und die die Ätiologie und den klinischen und hämodynamischen Schweregrad der Erkrankung aufzeigen. Die Interpretation dieser Untersuchungen erfordert zumindest Erfahrung im Bereich der Kardiologie, Bildgebung und Pneumologie und erfolgt typischerweise durch multidisziplinäre Teams.

Die Therapie ist oft mit schweren Nebenwirkungen verbunden. Sie erfolgt mit Kalziumkanalblockern, den hochpreisigen Enthothelinrezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan; nur in besonderen Fällen auch Macitentan), Hemmern der Phosphodiesterase 5 (PDE_5) wie Sildenafil und Tadalafil, Riociguat (ein Stimulator der Guanylatzyklase), Prostanoiden (Eprosterenol, Iloprost, Troprostinil) und dem Prostazyklin (IP)-Rezeptorantagonisten Selexipag. Ausgewählte Substanzen können auch in Zweierkombinationen eingesetzt werden, die Datenlage für Dreifachkombinationen ist weniger günstig[17,18,19]. Die Studienergebnisse beziehen sich meist auf Verlängerung der Gehstrecke nach mehrwöchiger Therapie; die Datenlage bezüglich harter Endpunkte aus Langzeitstudien erscheint verbesserungswürdig[20,21].

PDE_5-Hemmer wurden ursprünglich für die Therapie der pulmonalen Hypertonie entwickelt, bevor die erektionsfördernde Wirkung beobachtet wurde.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Methyldopa	Aldometil	244.000	5,4	113.000	0,46	-0,9
Clonidin	Catapresan	200.000	-6,1	74.000	0,37	0,3
Moxonidin	Moxonibene	5.276.000	-8,5	1.512.000	0,29	0,0
	Moxonidin "Stada"	503.000	-0,2	81.000	0,16	0,5
	Normohex	486.000	-9,7	79.000	0,16	-0,2
Rilmenidin	Iterium	17.651.000	5,6	7.914.000	0,45	0,0
Terazosin	Vicard	2.947.000	-22,0	490.000	0,17	1,7
	Urocard	1.260.000	27,7	155.000	0,12	-1,2
Doxazosin	Doxazosin "Genericon"	5.846.000	3,3	1.732.000	0,30	-1,2
	Ascalan	4.496.000	-8,0	1.169.000	0,26	0,3
	Doxazosin "Ratiopharm"	1.352.000	5,3	468.000	0,35	0,7
	Doxapress	1.311.000	-8,9	471.000	0,36	0,0
	Doxazosin "1A Pharma"	1.230.000	10,1	472.000	0,38	0,2
	Supressin	1.189.000	-20,2	473.000	0,40	2,2
	Doxazosin "Hexal"	1.003.000	5,4	358.000	0,36	-1,7
	Doxazosin "Arcana"	568.000	3,7	183.000	0,32	0,0
	Hibadren	333.000	-4,1	111.000	0,33	-1,8
	Doxazosin "Actavis"	242.000	-1,8	78.000	0,32	0,0
Urapidil	Ebrantil	3.234.000	-3,5	4.383.000	1,36	0,2
	Hypotrit	3.000	-3,1	9.000	3,19	7,2
Minoxidil	Loniten	55.000	0,1	112.000	2,04	0,0
Sildenafil	Revatio	136.000	-0,1	2.630.000	19,40	-0,6
Tadalafil	Adcirca	16.000	4,6	334.000	20,91	0,0
Bosentan	Tracleer	141.000	-10,5	13.834.000	98,41	0,1
Ambrisentan	Volibris	32.000	3,0	3.266.000	101,55	2,3
Macitcentan	Opsumit	15.000	-	1.348.000	87,44	-
Riociugat	Adempas	14.000	-	838.000	58,98	-
Summe		**49.785.000**	**-1,30**	**42.688.000**	**0,86**	**2,90**

Tab. 4.4.16: Verordnung von alpha-Blockern und weiteren Blutdrucksenkern, 2014

Einsparpotential

Durch Wahl des jeweils preisgünstigsten Präparates lässt sich eine relevante Ersparnis erzielen, weiteres Einsparpotential ist durch das Ersetzen von Doxazosin durch Terazosin und Rilmenidin durch Moxonidin zu errechnen; aus pharmakologischer Sicht wäre bei arterieller Hypertonie das Umstellen von diesen Reservepräparaten auf ein anderes Therapieprinzip als günstiger anzusehen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Moxonidin	1.672.000	6.265.000	615.000	36,77	Preisgünstigstes Präparat
Terazosin	644.000	4.207.000	106.000	16,52	
Doxazosin	5.516.000	17.571.000	816.000	14,8	
Summe	**42.688.000**	**49.785.000**	**1.538.000**	**3,6**	

Tab. 4.4.17: Einsparpotential ausgewählter Antihypertensiva ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Moxonidin	1.672.000	6.265.000	615.000	36,77	Preisgünstigstes Präparat
Rilmenidin	7.914.000	17.651.000	4.913.000	62,08	Ersetzen durch Moxonidin
Terazosin	644.000	4.207.000	106.000	16,52	Preisgünstigstes Präparat
Doxazosin	5.516.000	17.571.000	3.232.000	58,59	Ersetzen durch Terzaosin
Summe	**42.688.000**	**49.785.000**	**8.866.000**	**20,77**	

Tab. 4.4.18: Einsparpotential ausgewählter Antihypertensiva mit Ersetzungen

Referenzen

1. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA; PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen, abgerufen von www.priscus.net
2. De Luca N, Izzo R, Fontana D, Iovino G, Argenziano L, Vecchione C, Trimarco B. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. J Hypertens. 2000 Oct;18(10):1515-22.
3. Koldas L, Ayan F, Ikitimur B: Short-term effects of rilmenidine on left ventricular hypertrophy and systolic and diastolic function in patients with essential hypertension: comparison with an angiotensin converting enzyme inhibitor and a Kalzium antagonist. Jpn Heart J. 2003 Sep;44(5):693-704.
4. Lepor H, Kazzazi A, Djavan B: α-Blockers for benign prostatic hyperplasia: the new era. Curr Opin Urol. 2012 Jan;22(1):7-15.
5. Lubbe WF: Hypertension in pregnancy: whom and how to treat. Br J Clin Pharmacol. 1987;24 Suppl 1:158-208.
6. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S; CHIPS Study Group: How to manage hypertension in pregnancy effectively. Br J Clin Pharmacol. 2011 Sep;72(3):394-401.
7. Nowak L, Adamczak M, Wiecek A: Blockade of sympathetic nervous system activity by rilmenidine increases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. Am J Hypertens. 2005 Nov;18(11):1470-5.
8. Rossitto G, Kamath G, Messerli FH: Should alpha-blockers ever be used as antihypertensive drugs? Cleve Clin J Med. 2010 Dec;77(12):884-8.
9. Sica DA.; Centrally acting antihypertensive agents: an update. J Clin Hypertens (Greenwich)2007 May;9(5):399-405.
10. Suwelack B, Gerhardt U, Hohage H: Therapy of hypertensive crises, Med Klin (Munich). 2000 May 15;95(5):286-92.
11. Tang, WH, Wilson EJ, et al.: 2013 ACC/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American American Heart Association, Inc. Published online June 5, 2013; Circulation, Online ISSN: 1524-4539
12. Wacker JR, Wagner BK et al. Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: A prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006 Aug;127(2):160-5.
13. Chobanian AV, et al (2004): Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute (...). NIH No.04-5230, update of the JNC7 Report, abgerufen von www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/nc7full.pdf.
14. Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Klocek M, Zabojszcz M, Kucharska M, Jaworski R, Pachocki R. Rilmenidine--its antihypertensive efficacy, safety and impact on quality of life in perimenopausal women with mild to moderate essential hypertension. Blood Press. 2006;15(1):51-8.
15. Anichkov DA, Shostak NA, Schastnaya OV. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. Curr Med Res Opin. 2005 Jan;21(1):113-9.
16. Remkova A, Kratochvilova H: Effect of the new centrally acting antihypertensive agent rilmenidine on endothelial and platelet function in essential hypertension. J Hum Hypertens. 2002 Aug;16(8):549-55.
17. Humbert M, Galie N: The Ten Commandments for 2015 European Society of Cardiology–European Respiratory Society Guidelines on Pulmonary Hypertension. Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(1):5
18. Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(1):67-119.

19. European Society of Cardiology, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: ESC Pocket Guidelines, Diagnostik und Therape der pulmonalen Hypertonie, Version 2015, Börm Bruckmeier Verlag GmBH, ISBN 978-3-89862-969-0
20. Liu C, Chen J.: Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension, Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;(3):CD004434.
21. Lee YH, Song GG.: Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension, Korean J Intern Med. 2013 Nov;28(6):701-7.
22. Mah GT, Tejani AM, Musini VM.: Methyldopa for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD003893.
23. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014 Feb 5;311(5):507-20.
24. NICE: Hypertension in adults: diagnosis and management Clinical guideline [CG127] Published date: August 2011, abgerufen von www.nice.org
25. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357.

4.4.9. Herztherapeutika

Die Bezeichnung „Herztherapeutika“ (ATC: C01) umfasst Antiarrhythmika, Herzglycoside und Koronarmittel.

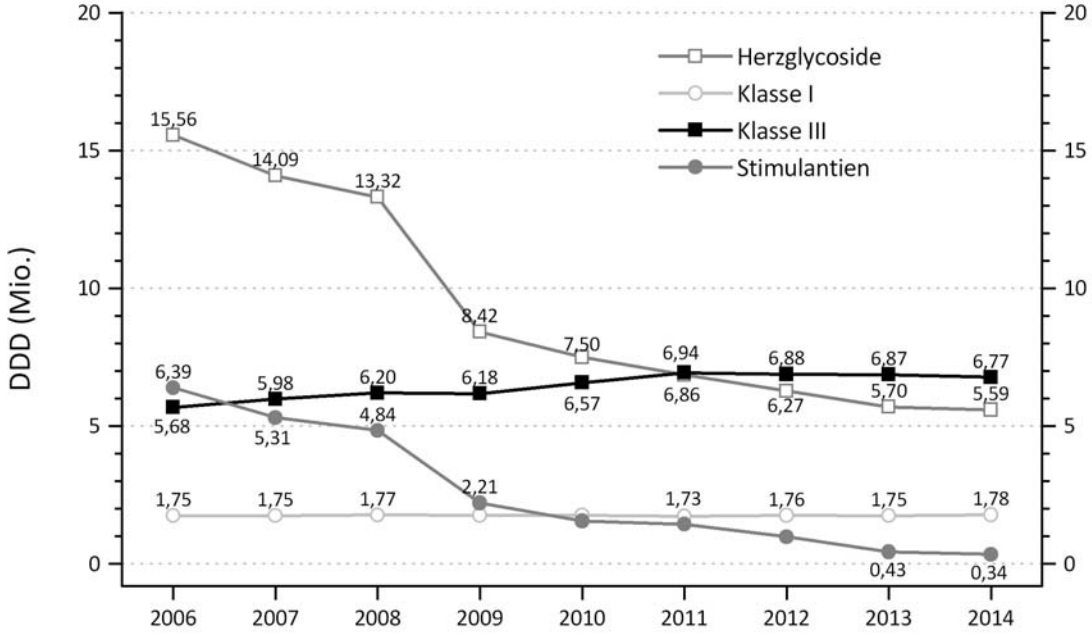

Abb. 4.4.13: Verordnungen von Herzglycosiden, Antiarrhythmika (Klassen I und III) und Stimulantien

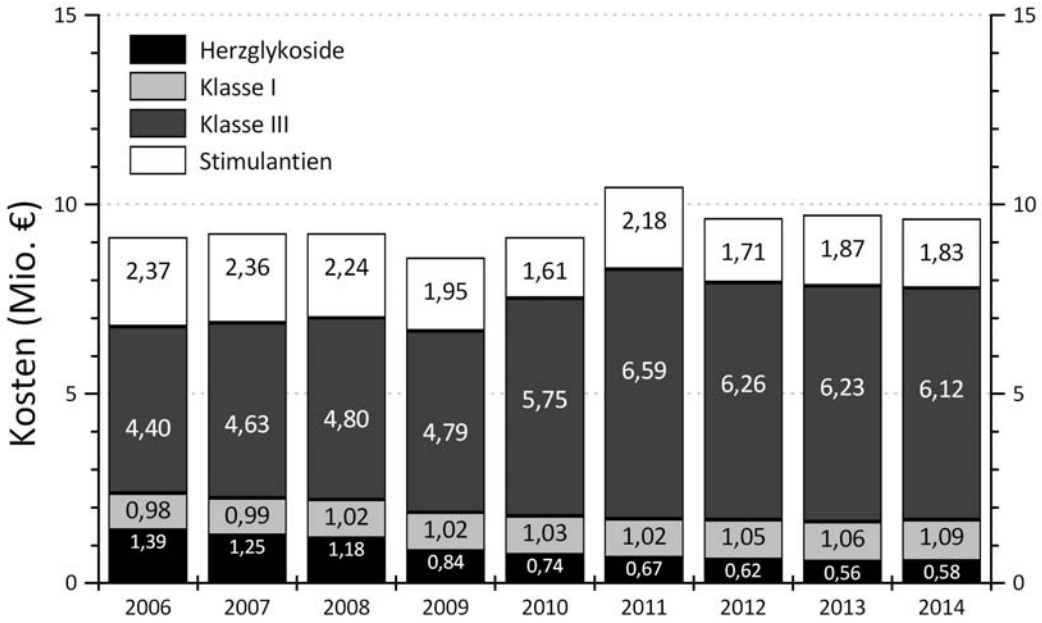

Abb. 4.4.14: Kosten von Herzglycosiden, Antiarrhythmika (Klassen I und III) und Stimulantien.

Antiarrhythmika

Traditionell (historisch) werden Antiarrhythmika nach Vaughan Williams (1975) in 4 Klassen eingeteilt[17] – für die klinische Differentialtherapie ist diese Einteilung jedoch zweitrangig, auch pharmakologisch ist diese Klassifikation überholt. Die CAST-Studie hat das proarrhythmische Potential von Propafenon und Flecainid aufgezeigt[4], auch unter Sotalol zeigten sich lebensbedrohliche Arrhythmien[5]. Nur Amiodaron[3] und Betablocker scheinen tatsächlich eine Lebensverlängerung zu bewirken.
Die häufigste Herzrhythmusstörung ist Vorhofflimmern, die optimale Therapie besteht aus Frequenzkontrolle und Antikoagulation. Die Rhythmuskontrolle soll sich auf hochsymptomatische Patienten mit strukturell gesundem Herzen beschränken im Sinne einer Standby-Medikation zur Kupierung von Tachycardien[5,14,19]; mit der Hochfrequenzablation steht für Patienten mit Wolff-Parkinson-White (WPW) Syndrom eine kurative Therapieoption zur Verfügung.
Amiodaron besitzt eine komplexe Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Die Substanz gilt als Multichannel-Blocker, der Jodgehalt kann Schilddrüsen-Nebenwirkungen bewirken. Die Reservesubstanz Dronedaron[6,8,10] (indiziert nur nach erfolglosem Therapieversuch mit Amiodaron) hat zu zahlreichen Fällen von Leberschäden und zu erhöhter Sterblichkeit bei Herzinsuffizienzpatienten geführt[8], worauf die Indikationen in der Fachinformation weiter eingeschränkt wurden[22].

Herzglycoside

Die Bedeutung von Herzglycosiden nimmt kontinuierlich ab. Zwei Substanzen befinden sich noch in Verwendung: Digoxin und Digitoxin. Trotz der ähnlichen Namen sind die beiden Substanzen in ihrer Pharmakologie und ihren Indikationen grundverschieden.
Digoxin eignet sich als inotrope Substanz bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz in der Stufe C nach den Leitlinien der American Cardiologists' Convention (ACC) und der American Heart Society (AHA) zur Senkung der Hospitalisierung[2,16,20] – aber nur bei Männern, unter individueller Dosierung und regelmäßiger Plasmaspiegelkontrolle[13]. Werden diese Kriterien nicht beachtet, kann es zu erhöhter Mortalität[1,15] kommen.
Digitoxin wird als Antiarrhythmikum verwendet und ist – nach Betablockern und Amiodaron – dritte Wahl bei Herzinsuffizienz mit chronischem Vorhofflimmern. Die therapeutische Breite ist gering (1,5-2), die Nebenwirkungen sind potenziell lebensbedrohlich, das Interaktionsprofil breit. Wirkung und Nebenwirkung hängen wesentlich vom Kaliumspiegel ab – dieser kann durch Begleitmedikation (z.B. Diuretika, ACE-Hemmer, ARBs) oder auch die Nierenfunktion beeinflusst werden. Das Präparat ist in vielen Ländern bereits vom Markt genommen worden. In Österreich ist die Verordnung weiter zurückgegangen.

Weitere Substanzen mit direkter Wirkung auf das Herz

Ivabradin wurde 2003 ursprünglich als neues antianginöses Therapieprinzip eingeführt; Es hemmt den f-Ionenkanal und wirkt dadurch in erster Linie frequenzsenkend. Im Vergleich mit Betablockern zeigte sich keine Reduktion kardialer Komplikationen, Vergleichsstudien mit anderen antianginösen Wirkprinzipien liegen nicht vor[25,30]. Die Zulassung gilt nur für die symptomatische Therapie der chronischen koronaren Herzkrankheit bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegenüber Betablockern. In zwei Studien wurde die Eignung von Ivabradin bei Herzinsuffizienz untersucht, zeigte dabei aber keinen Einfluss auf die Prognose oder Sterblichkeit; die Zulassung ist beschränkt auf Patienten mit einer Herzfrequenz über 75/min[26,27]. Es wurden kardiovaskuläre Komplikationen und lebensbedrohliche Bradycardien beschrieben, entsprechende Sicherheitswarnungen durch das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen sind ergangen[28,29].

Ranolazin wurde 2009 zur systematischen Therapie der chronisch stabilen Angina pectoris zugelassen, wenn Standardmittel nicht ausreichen. Die Substanz hemmt den Natriumeinstrom während des Aktionspotentials des Herzens; an Nebenwirkungen treten Obstipation, Übelkeit, Schwäche, Schwindel, Synkopen und Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerung) auf. Als Add-on Therapie zu Betablockern oder Kalziumantagonisten bei Patienten mit chronischer symptomatischer Angina pectoris führt die Substanz zu einer geringfügigen Steigerung der Leistungsfähigkeit und zu einem geringfügig reduzierten Bedarf an Nitroglycerin im Vergleich zu Placebo[31-35].

Trimetazidin beeinflusst den Zellstoffwechsel mittels unterschiedlicher Mechanismen. Laut eines Cochrane-Reviews (2005) ist die Substanz im Placebovergleich effektiv bei stabiler Angina pectoris, alleine oder in Kombination mit anderen antianginösen Wirkprinzipien; es fehlen jedoch Langzeit-Endpunkt-Vergleichsstudien[39]. Die ESC sieht eventuell eine Indikation bei diabetischen Patienten mit stabiler Angina pectoris, wobei sich die Empfehlung auf eine zweiwöchige Placebovergleichsstudie mit kleiner Population stützt[44]. Die EMA hat die Zulassung eingeschränkt auf Zusatztherapie bei Versagen der Erstlinientherapie der Angina pectoris; die Anwendung in der Therapie von Tinnitus, Schwindel oder Sehstörung wird von der EMA nicht empfohlen[40]. Eine kleine kontrollierte Studie von Trimetazidin als add-on-Therapie zur Standardtherapie bei Herzinsuffizienz (55 Patienten, 13 Monate) fand eine Verbesserung der Auswurffraktion von 36 auf 43%, Aussagen zu harten Endpunkten liegen nicht vor[41]. Für Weißdorn-Extrakte (Crataegus) sieht die Cochrane Collaboration einen signifikanten Benefit bei der Symptomkontrolle und dem physiologischen Outcome in der ergänzenden Therapie der Herzinsuffizienz; die Nebenwirkungen umfassen Übelkeit, Schwindel sowie kardiale und gastrointestinale Beschwerden[45,46].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Herzglycoside						
Digitoxin	Digimerck	2.761.000	8,2	199.000	0,07	7,4
Metildigoxin	Lanitop	2.833.000	-9,9	377.000	0,13	8,2
Summe		**5.594.000**	**-1,8**	**576.000**	**0,10**	**5,1**
Antiarrhythmika (Klassen I und III)						
Propafenon	Rytmonorma	1.306.000	0,1	602.000	0,46	0,1
Flecainid	Aristocor	470.000	7,5	476.000	1,01	0,0
Amiodaron	Sedacoron	6.388.000	-1,2	4.951.000	0,78	0,0
Dronedaron	Multaq	384.000	-3,8	1.170.000	3,05	0,0
Summe		**8.549.000**	**-0,8**	**7.216.000**	**0,84**	**-0,2**
Stimulantien						
Etilefrin	Effortil	192.000	-10,4	99.000	0,52	1,3
Midodrin	Gutron	45.000	-54,7	110.000	2,42	304,9
Adrenalin	L-Adrenalin "Fresenius"	71.000	-13,4	56.000	0,79	4,5
	Epipen	16.000	0,4	1.218.000	76,25	0,0
	Suprarenin	10.000	4,1	11.000	1,10	0,0
	Jext	2.000	-34,7	145.000	76,25	0,0
	Epipen Junior	1.000	8,3	153.000	152,50	0,0
Summe		**338.000**	**-21,2**	**1.832.000**	**5,43**	**23,9**
Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das Herz						
Alprostadil	Alprostapint	1.000	-57,0	77.000	100,27	0,0
Crataegus	Crataegutt	54.000	-1,3	5.000	0,10	6,4
	Crataegan	13.000	-5,3	2.000	0,12	6,0
Trimetazidin	Vastarel	557.000	>1.000,0	111.000	0,20	-5,9
Ivabradin	Procoralan	1.216.000	22,3	2.334.000	1,92	-0,5
Ranolazin	Ranexa	488.000	38,6	1.920.000	3,93	-0,1

Tab. 4.4.19: Verordnung von Herzglycosiden, Antiarrhytmika, Stimulantien und weiteren Substanzen mit „direkter Wirkung auf das Herz“

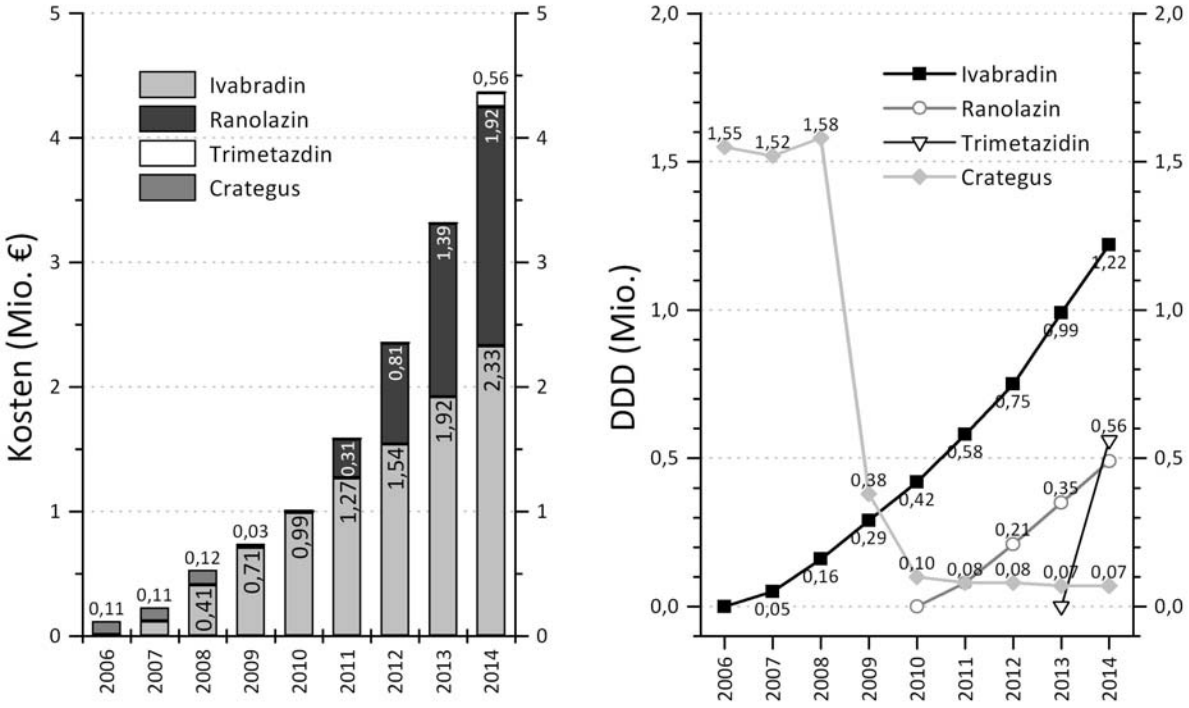

Abb. 4.4.15: Kosten und Verordnungen von „anderen Substanzen mit direkter Wirkung auf das Herz“.

Vasodilatatoren zum Gebrauch bei Herzerkrankungen

Unter den Vasodilatatoren zum Gebrauch bei Herzerkrankungen (ATC: C01D) werden „Organische Nitrate“ (C01D1), auch als NO-Donatoren oder Nitrovasodilatatoren bezeichnet, und „andere Vasodilatatoren“ (C01DX) eingeordnet. In der Gruppe C01DX zeigen Nicorandil und Molsidomin (eigentlich ein NO-Donator) relevante Verordnungszahlen.

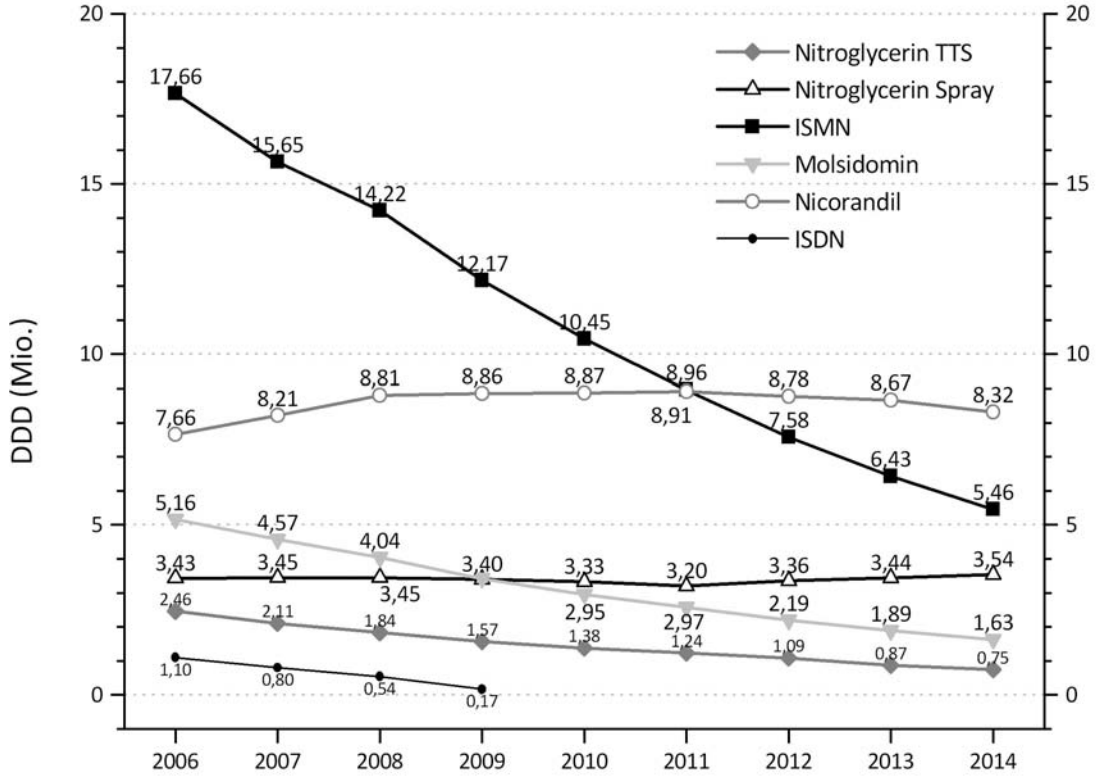

Abb. 4.4.16: Verordnungen von Antianginosa. Erklärung der Abkürzungen: siehe Abb. 4.4.17.

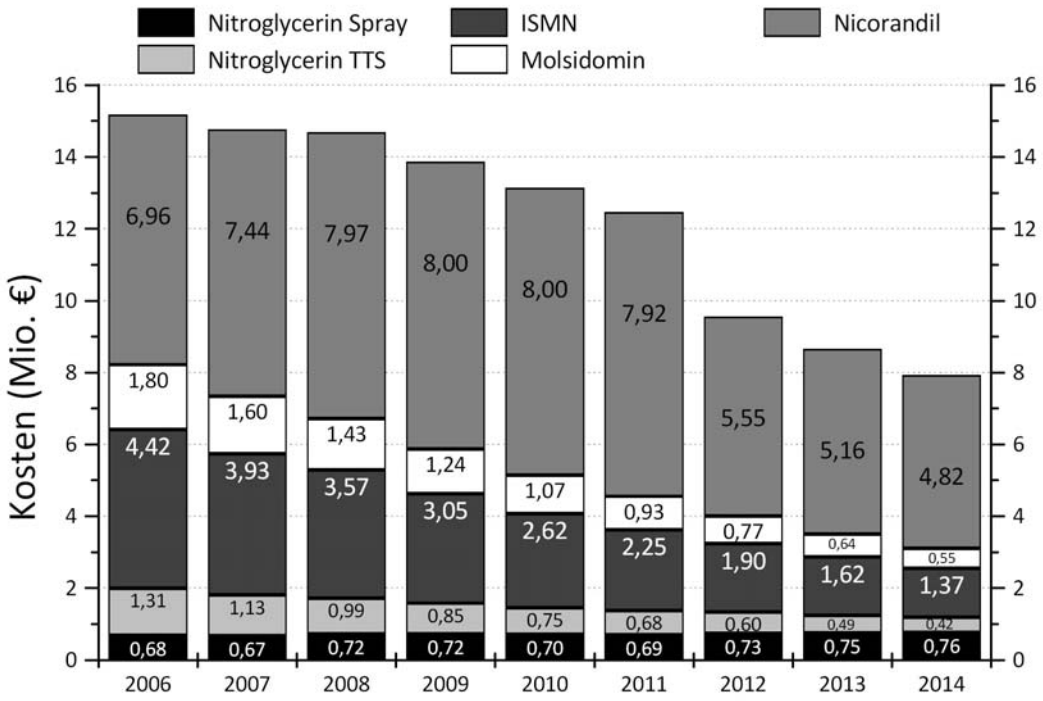

Abb. 4.4.17: Kosten von Antianginosa.

ISNM: Isosorbidmononitrat, ISDN: Isosorbiddinitrat TTS: Transdermales Therapeutisches System („Pflaster“)

Organische Nitrate

Die Wirkung von organischen Nitraten beruht auf der lokalen Freisetzung von NO (Stickstoffmonoxid) – entsprechend werden sie als NO-Donatoren/NO-Freisetzer oder trivial (chemisch nicht korrekt) als „Nitrate“ oder gemäß ihrer Hauptwirkung als „Nitrovasodilatatoren“ bezeichnet.

Das Hauptindikationsgebiet der Nitrate ist die symptomatische Therapie der koronaren Herzkrankheit, also hauptsächlich der Angina pectoris[11]. Mittel der ersten Wahl zur Anfallskupierung ist Nitroglycerin als Sublingualspray. Die abnehmenden Verschreibungszahlen lassen auf eine Verbesserung in der antihypertensiven Therapie, der Anfallsprophylaxe und der Intervalltherapie schließen. Die Intervalltherapie umfasst Betablocker, Statine, ACE-Hemmer und Kalzium-Antagonisten; im Gegensatz dazu bewirkt die symptomatische Therapie mit langwirksamen NO-Freisetzern (ISMN, ISDN, Molsidomin, retardierte Zubereitungen von Nitroglycerin) keine Reduktion von kardialer Morbidität und Mortalität[43]. Therapielimitierend ist insbesondere die Toleranzentwicklung, die ein nitratfreies Fenster täglich – und damit eine Therapiepause – erfordert; der Nitratkopfschmerz führt oft zum Absetzen des Präparates. Auch unter der Pro-Drug Molsidomin erfolgt eine Wirkungsabschwächung innerhalb weniger Tage[9,18].

Bei Patienten mit chronischem Herzversagen führen langwirksame Nitrate zu einer erhöhten Rate ischämischer Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall)[42].

Andere Vasodilatatoren zum Gebrauch bei Herzerkrankungen

Nicorandil soll neben der Freisetzung von NO eine zusätzliche Aktivierung von ATP-abhängigen Kaliumkanälen bewirken. Die Evidence dieser Substanz stützt sich auf kleine meist chinesische und japanische Kurzzeitstudien. In einer chinesischen Kurzzeitvergleichsstudie mit ISMN (2 Wochen) reduzierte Nicorandil die Anzahl der Angina-pectoris Anfälle signifikant, Ergebnisse zu Endpunkten ligen nicht vor[21]; in einer add-on-Endpunktstudie (2,5 Jahre) mit heterologer Begleittherapie (IONA)[7] zeigt Nicorandil eine Reduktion von koronarer

Herzerkrankung, ungeplanter Krankenhausaufnahme aufgrund Angina pectoris und nichttödlichen Herzinfarkten im Vergleich zu Placebo, ohne die *all-cause-mortality* signifikant zu reduzieren. NICE empfiehlt Nicorandil – ebenso wie alle weiteren langwirksamen Nitrate bei stabiler Angina oder in der Sekundärprophylaxe nur bei Unverträglichkeit gegenüber Betablockern und Kalziumantagonisten[11] oder als add-on Therapie. Nicorandil kann schwerwiegende Haut-, Schleimhaut- und Augenulzerationen verursachen, die weiter bestehen können, sofern die Behandlung nicht abgesetzt wird. Gastrointestinale Ulzera können bis zu Perforationen, Blutungen, Fisteln oder Abszessen fortschreiten. Aus diesem Grund wurde die Indikation für Nicorandil durch das BASG weiter eingeschränkt: Nicorandil ist nur noch zur Behandlung von stabiler Angina pectoris nur bei Patienten ohne ausreichende Kontrolle mit First-Line-Therapien gegen Angina (wie etwa Betablockern und/oder Kalziumantagonisten) oder mit einer Gegenanzeige oder Unverträglichkeit für solche First-Line-Therapien gegen Angina indiziert; eine entsprechende Sicherheitswarnung ist ergangen[36]. Die hohe Anzahl an Verordnungen ist daher überraschend[37].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Nitroglycerin	Nitrolingual	3.544.000	3,0	765.000	0,22	-0,60
	Nitroderm	752.000	-13,4	423.000	0,56	0,90
ISMN	Monoket	2.069.000	-14,7	552.000	0,27	0,00
	Ismn "Genericon"	1.611.000	-15,7	345.000	0,21	0,00
	Isomonat	855.000	-17,3	254.000	0,30	0,10
	Ismn "Ratiopharm"	521.000	-12,0	129.000	0,25	0,00
	Ismn "Hexal"	328.000	-14,5	68.000	0,21	0,40
	Olicardin	74.000	-15,5	22.000	0,30	-0,10
Molsidomin	Molsidolat	1.631.000	-13,7	555.000	0,34	0,00
Nicorandil	Dancor	5.406.000	-16,8	3.431.000	0,63	-0,30
	Nicolan	2.917.000	38,0	1.387.000	0,48	0,40
Summe		**19.708.000**	**-7,5**	**7.930.000**	**0,40**	**-0,90**

Tab. 4.4.20: Verordnung von „Nitraten“ (C01D), Molsidomin und Nicorandil 2014

Einsparpotential

Zur Berechung des Einsparpotentials wurden alle retardierten Nitrate unabhängig von der Galenik auf Basis des günstigsten Isosorbitmononitrat-Präparates kalkuliert.
Nicorandil wurde durch das nebenwirkungsärmere Molsidomin ersetzt; aus pharmakologischer Sicht wäre je nach Indikation auch ein Ersatz durch andere kostengünstige Substanzen mit einem hohen Evidenzgrad (in der Sekundärprophylaxe bei Myocardinfarkt z.B. ACE-Hemmer) möglich.
Alternativ wurde eine Berechnung auf Basis der Wahl preisgünstiger Präparate ohne Ersetzungen erstellt.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
ISMN	1.370.000	5.458.000	225.000	16,39	Preisgünstigstes Präparat
Nicorandil	4.817.000	8.323.000	835.000	17,34	
Summe	**7.930.000**	**19.708.000**	**1.060.000**	**13,37**	

Tab. 4.4.21: Einsparpotential bei langwirksamen Nitraten ohne Ersetzungen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Ret. Nitroglycerin	1.188.000	4.296.000	265.000	22,34	Ersetzen durch ISMN
ISMN	1.370.000	5.458.000	225.000	16,39	Preisgünstigstes Präparat
Molsidomin	555.000	1.631.000	212.000	38,26	Ersetzen durch ISMN
Nicorandil	4.817.000	8.323.000	3.069.000	63,71	
Summe	**7.930.000**	**19.708.000**	**3.771.000**	**47,56**	

Tab. 4.4.22: Einsparpotential bei langwirksamen Nitraten mit Ersetzungen

Referenzen

1. Aarnoudse AL, Dieleman JP, Stricker BH: Age-and genderspecific incidence of hospitalisation for digoxin intoxication. Drug Saf 2007; 30: 431-436.
2. Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, White M, Zannad E Young IB, Rahimtoola S: Effectiveness of Digoxin in Reducing One-Year Mortality in Chronic Heart Failure in the Digitalis Investigation Group Trial. Am J Cardiol 2009; 103: 82-87.
3. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 225-237.
4. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH et al.: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. N Engl J Med 1991; 324: 731-788.
5. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl I, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HL Treese N, Breithardt G (2004): Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. Eur Heart J. 25: 1385-94.
6. Hohnloser SH, Crijns HI, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; ATHENA Investigators (2009): Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 360: 668-678.
7. IONA Study Group: Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial, Lancet. 2002 Apr 13;359(9314):1269-75.
8. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray II, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie I, Carlsen I; Dronedarone Study Group (2008): Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med 358: 2678-2687.
9. Lehmann G, Reiniger G, Beyerle A, Schornig A: Clinical comparison of antiischemic efficacy of isosorbide dinitrate and molsidomine. J Cardiovasc Pharinacol 1998; 31: 25-30.
10. Le Heuzey IY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu I, Davy IM: A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus am iodarone in patients with persistent atrial fibrillation: The DIONYSOS Study. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21: 597-605.
11. Management of stable angina, issued: July 2011 last modified: December 2012, NICE clinical guideline 126, guidance.nice.org.uk/cg126
12. Patten M, Maas R, Bauer P, Luderitz B, Sonntag P, Dluzniewski M, Hatala R, Opolski G, Muller HW, Meinertz T; SOPAT lnvestigators: Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias - results of the SOPAT trial. Eur Heart J 2004); 25: 1395-404.
13. Rathore SS, Curtis IP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM: Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA 2003; 289: 871-878.
14. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL et al.: Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2667- 2677.
15. Schmiedl S, Szymanski J, Rottenkolber M, Hasford J, Thürmann PA: Re: Age-and gender-specific incidence of hospitalisation for digoxin intoxication. Drug Saf 2007; 30: 1171-1173; author reply 1173-1174.
16. The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525-533.
17. Vaughan Williams EM: Classification of antidysrhytmic drugs. Pharmac Ther B 1975; 1: 115-138
18. Wagner F, Gohlke-Berwolf C, Trenk D, Jähnchen E, Roskainm H: Differences in the antiischaemic effects of molsidomine and isosorbide dinitrate (ISDN) during acute and short-term administration in stable angina pectoris. Eur Heart J 1991; 12: 994-999.
19. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco IP, Donianski MI, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC Greene HL, Mickel MC, Dalquist IE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1825-l833.
20. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL.: 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013 Oct 15;128(16):1810-52.
21. Zhu WL, Shan YD, Guo JX, Wei JP, Yang XC, Li TD, Jia SQ, He Q, Chen JZ, Wu ZG, Li ZQ, You K. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. Circ J. 2007 Jun; 71(6):826-33.
22. EMA Press release 22/09/2011: European Medicines Agency recommends restricting use of Multaq; Benefit-risk balance of anti-arrhythmic medicine remains positive in a limited population of patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation; ema.europa.eu
23. Gheorghiade M.; Digoxin therapy in chronic heart failure. Cardiovasc Drugs Ther. 1997 May;11 Suppl 1:279-83.
24. Arzneitelegramm: Digoxin bei Herzinsuffizienz: Spiegel im oberen Bereich riskant? a-t 2003; 34: 31-2
25. Arzneitelegramm: Ivabradin bei chronisch stabiler Angina pectoris; a-t 2006; 37: 17-9
26. Fox K, Komajda M, Ford I, Robertson M, Böhm M, Borer JS, Steg PG, Tavazzi L, Tendera M, Ferrari R, Swedberg K. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. Eur Heart J. 2013 Aug;34(29):2263-70.
27. Authors/Task Force Members, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33 (14): 1787-1847.
28. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG): Mitteilung über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit: Wichtige Anwendungsbedingungen von Procoralan zur Vermeidung potenziell gefährlicher Bradycardien ber der symptomatischen Behandlung der chronsichen stabilen Angina pectoris, 07.07.2014, abgerufen von www.basg.at
29. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Mitteilung über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit: neue Kontraindikation und Empfehlungen zur Risikominimierung für kardiovaskuläre Ereignisse und schwere Bradykardie bei der Anwendung von Procoralan (Ivabradin), 15.12.2014, abgerufen von www.basg.at
30. Arzneitelegramm: Ivabradin (PROCORALAN) - Zunahme kardiovaskulärer Komplikationen bei Angina-pectoris-Patienten in SIGNIFY-Studie, a-t 2014; 45:62

31. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, Pepine CJ, Wang W, Nelson JJ, Hebert DA, Wolff AA; MARISA Investigators.: Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. J Am Coll Cardiol. 2004 Apr 21;43(8):1375-82.
32. Thadani U, Ezekowitz M, Fenney L, Chiang YK.: Double-blind efficacy and safety study of a novel anti-ischemic agent, ranolazine, versus placebo in patients with chronic stable angina pectoris. Ranolazine Study Group. Circulation. 1994 Aug;90(2):726-34.
33. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, Wang W, Skettino SL, Wolff AA; Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators.: Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 Jan 21;291(3):309-16.
34. Arzneitelegramm: Ranolazin bei chronisch stabiler Angina pectoris, a-t 2009; 40: 26-7
35. Arzneitelegramm: Neues zu Ranolazin bei Angina pectoris? a-t 2014; 45:48
36. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Mitteilung über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit Einschränkungen der Indikation für Nicorandil - haltige Arzneispezialitäten, 5.11.2014; abgefufen von www.basg.at
37. Arzneitelegramm: Nicorandil bei Angina pectoris, a-t: 2/2003; 33:19
38. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Palloshi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. Am Heart J. 2003 Nov;146(5): E18.
39. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J.: Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19;(4):CD003614.
40. "European Medicines Agency recommends restricting use of trimetazidine-containing medicines" (pdf). Press release. European Medicines Agency. 2012-06-12, abgerufen von www.ema.europa.eu
41. Fragasso G, Palloshi A, Puccetti P, Silipigni C, Rossodivita A, Pala M, Calori G, Alfieri O, Margonato A (September 2006). A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2006, 48 (5): 992–8.
42. Moreira-Silva S, Urbano J, Nogueira-Silva L, Bettencourt P, Pimenta J.: Impact of Chronic Nitrate Therapy in Patients With Ischemic Heart Failure. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016 Sep;21(5):466-70.
43. Eschenhagen T. Herztherapeutika; in Schwabe U, D. Paffrath (Hrsg), Arzneiverordnungsreport 2016, DOI 10.1007(978-3-662-50351-5_28
44. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357.
45. Pittler MH, Guo R, Ernst E.: Hawthorn extract for treating chronic heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD005312.
46. Daniele C, Mazzanti G, Pittler MH, Ernst E.: Adverse-event profile of Crataegus spp.: a systematic review. Drug Saf. 2006;29(6):523-35. Review.

4.4.10. Vasoaktive Substanzen

Periphere Vasodilatatoren wurden in der Vergangenheit zur Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen breit verwendet, mittlerweile gelten sie als überholtes therapeutisches Prinzip[1-4]. Im Mittelpunkt steht heute die Prophylaxe durch Lifestyle Modification (Rauchentwöhnung, Bewegung, Gehtraining), antihypertensive, antithrombotische und lipidsenkende Therapie[6-9]. Bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien sind chirurgische Maßnahmen indiziert[4,7,8]. Die Verordnungszahlen von peripheren Vasodilatatoren sind konstant rückläufig.

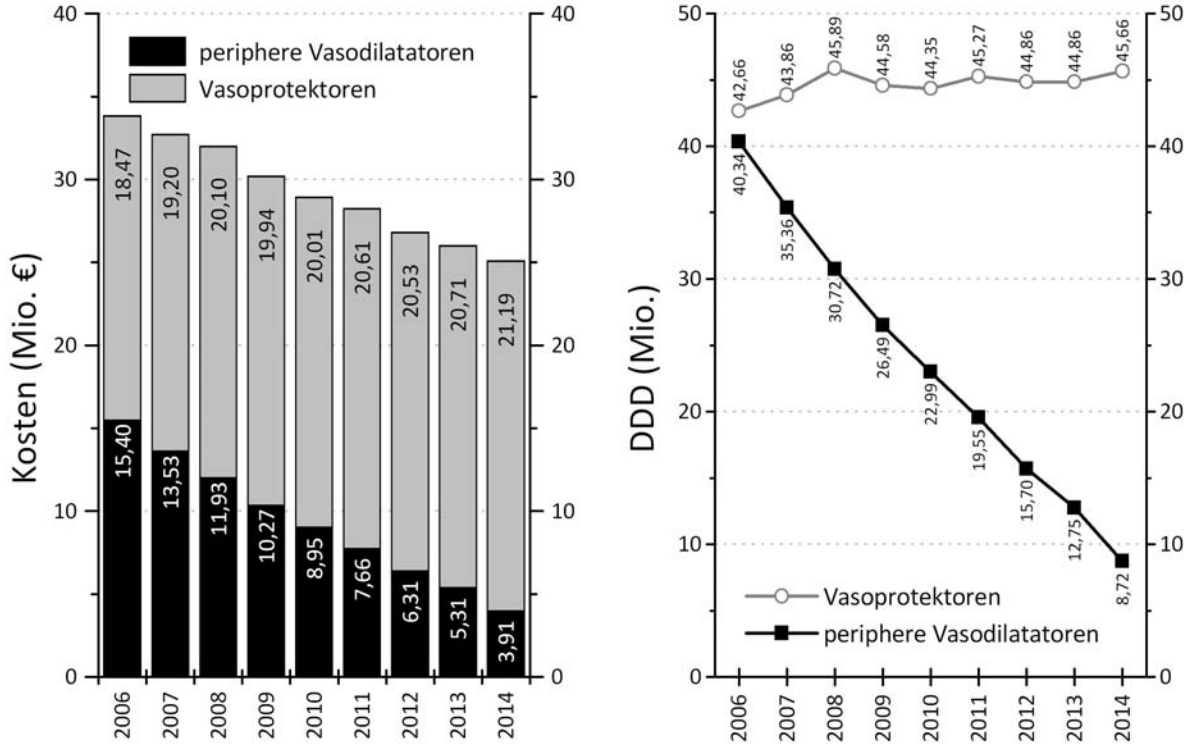

Abb. 4.4.18 Kosten und Verordnungen (Packungen) von peripheren Vasodilatatoren und Vasoprotektoren

Laut Cochrane Collaboration ist die Datenlage zur Anwendung von Pentoxifyllin bei Claudicatio intermittens unklar, aufgrund ungenügender Daten ist keine statistische Signifikanz errechenbar[11].
Nicergolin soll *„den Stoffwechsel aktivieren, die Fließfähigkeit des Blutes erhöhen, die Durchblutung verbessern und eine günstige Wirkung auf den im Alter beeinträchtigten Stoffwechsel im Gehirn ausüben“* (Fachinformation Ergotop[15]). Laut Cochrane Collaboration reicht die Qualität der Studien in der Anwendung bei Demenzerkrankungen nicht aus, um Empfehlungen aussprechen zu können[16].

Zur Therapie der chronisch venösen Insuffizienz und der Varikositas wurden so genannte „Vasoprotektoren“ (auch als „Venenmittel“ bezeichnet) vor langer Zeit in die Therapie eingeführt, auch finden sich Präparate zur Therapie bei Hämorrhoiden in dieser Gruppe.
Für die einzelnen systemischen Präparate liegen bei chronischer venöser Insuffizienz keine ausreichenden Daten vor; die Wirksamkeit einzelner Substanzen wurde teilweise in kleinen Studien überprüft, wobei sich für Rosskastanienextrakte[10,19], Rutosid und Kalziumbesilat, nicht jedoch für Phlebotonika[17] wie z.B. Ergotaminderivate ein gewisser symptomatischer Nutzen zeigen ließ[11,13]. Als wirksamste Therapie ist die Kompressionstherapie sowie chirurgische Interventionen anzusehen[11-14]; Pentoxyfillin kann adjuvant die Heilung von Ulcera verbessern[14].

International sind einige Präparate (z.B. Rosskastanienextrakt) nicht als Arzneimittel, sondern als Nahrungsergänzungsmittel zugelassen, weshalb z.B. für Rosskastanienextrakt kein eigener ATC-Code auf dem 5. Level vergeben ist[19].

Bei Hämorrhoiden zeigen sich lediglich Hinweise auf einen möglichen Benefit von Vasoprotektoren, die Datenqualität reicht zu einer abschließenden Bewertung nicht aus[20].

Rutoside zeigen beim postthrombotischen Syndrom keine Überlegenheit gegenüber Placebo[18].

Studienergebnisse zu Flavonoiden müssen laut Cochrane Collaboration[9] mit Vorsicht interpretiert werden: neben Publication-Bias scheint die Qualität der klinischen Studien auch durch methodische Mängel beeinträchtigt zu sein; dies gelte auch für den Effekt von Flavonoiden auf Ulcera.

Für die Effektivität von Gerinnungshemmern bei venöser Insuffizienz oder oberflächlichen Thrombosen liegen keine aussagekräftigen Daten vor, weder für die systemische noch für die transdermale Applikation, transdermale Gerinnungshemmer sind in Guidelines auch nicht angeführt[13,21,22]; lediglich die „Möglichkeit einer symptomatischen Wirkung“ wird beschrieben[23].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Periphere Vasodilatatoren						
Pentoxifyllin	Trental	2.325.000	-9,6	1.139.000	0,49	-0,1
	Vasonit	1.839.000	-8,0	714.000	0,39	0,8
	Pentomer	621.000	-6,9	272.000	0,44	-1,5
	Pentoxi "Genericon"	517.000	-4,1	208.000	0,40	0,1
	Pentohexal	102.000	-12,4	33.000	0,32	0,0
Dihydroergotamin	Dhe "Ratiopharm"	321.000	-45,0	87.000	0,27	10,9
	Ergovasan	234.000	0,9	60.000	0,25	-8,2
	Dihydergot	200.000	-23,8	64.000	0,32	-0,1
Ergoloid Mesilat	Hydergin	129.000	-94,9	43.000	0,33	25,4
	Ergomed	65.000	43,6	29.000	0,45	0,0
Nicergolin	Sermion	735.000	-8,9	295.000	0,40	0,0
	Ergotop	715.000	-10,2	304.000	0,43	0,1
	Nicergin	276.000	-19,7	111.000	0,40	0,0
Phenoxybenzamin	Dibenzyran	9.000	-8,3	24.000	2,56	-18,2
Naftidrofuryl	Dusodril	636.000	-49,4	527.000	0,83	13,4
Summe (C04)		**8.724.000**	**-31,6**	**3.910.000**	**0,45**	**7,7**
Topische Präparate bei Analfissuren und Hämorrhoiden						
Prednisolon	Scheriproct	739.000	355,8	218.000	0,29	-15,7
	Delta Hädensa	4.000	-12,2	2.000	0,37	-0,5
Kombinationspräparate	Haedensa	31.000	4,7	7.000	0,23	0,5
	Sperti	6.000	25,2	2.000	0,30	8,5
Varikositas-Therapie						
Organo-Heparinoid	Hirudoid	3.066.000	31,5	695.000	0,23	-0,1
Heparin	Thrombophob	308.000	66,0	68.000	0,22	0,0
	Vetren	71.000	-2,3	30.000	0,41	0,3
	Venoruton Heparin	4.000	19,1	2.000	0,43	-0,6
Pentosan	Thrombocid	2.000	-34,3	1.000	0,58	2,0
Heparin-Kombinationen	Venobene	838.000	-52,0	173.000	0,21	-0,3
	Etrat	6.000	-95,2	1.000	0,17	0,0
	Ichthalgan	3.000	-92,5	1.000	0,21	0,0
Kapillar-Stabilisatoren						
Rutosid	Venoruton	3.781.000	-8,0	1.971.000	0,52	0,0
Diosmin-Kombinationen	Daflon	29.941.000	4,0	15.569.000	0,52	0,0
Andere	Venosin	5.194.000	-7,7	1.437.000	0,28	0,0
	Doxium	895.000	-3,3	580.000	0,65	0,0
	Reparil	737.000	13,5	166.000	0,23	0,5
	Venostasin	34.000	39,3	5.000	0,16	0,0
Summe (C05)		**45.664.000**	**1,8**	**21.190.000**	**0,46**	**0,5**

Tab. 4.4.23: Verordnung von peripheren Vasodilatatoren und vasoaktiven Substanzen, 2014

Einsparpotential

Nur für wenige Substanzen zur Therapie von chronisch venöser Insuffizienz, Varikositas und Hämorrhoiden liegen robuste Daten aus klinischen Studien vor, für einige der Substanzen sind keine ATC-Codes vergeben. Es wurde daher eine Modellrechnung erstellt, in der Substanzen durch ähnliche Wirkprinzipien auf demselben Evidence-Level ersetzt wurden. Alternativ wurde auch eine Berechnung ohne Ersetzungen von Substanzen erstellt.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Pentoxyfyllin	2.365.000	5.405.000	583.000	24,63	Preisgünstigstes Präparat
Andere	211.000	755.000	16.000	7,67	
Ergoloid-Mesilat	71.000	194.000	8.000	10,58	
Nicergolin	710.000	1.726.000	11.000	1,51	
Summe C04	**3.910.000**	**8.724.000**	**617.000**	**15,78**	
Heparin	100.000	384.000	14.000	14,21	Preisgünstigstes Präparat
Summe C05	**21.190.000**	**45.664.000**	**14.000**	**0,07**	

Tab. 4.4.24: Einsparpotential bei „Venenmitteln“ ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Pentoxyfyllin	2.365.000	5.405.000	583.000	24,63	Preisgünstigstes Präparat
Andere	211.000	755.000	16.000	7,67	
Ergoloid-Mesilat	71.000	194.000	8.000	10,58	
Nicergolin	710.000	1.726.000	140.000	19,77	Ersetzen durch Ergoloid-Mesilat
Summe C04	**3.910.000**	**8.724.000**	**747.000**	**19,1**	
Heparin	100.000	384.000	18.000	18,02	ersetzen durch Heparin-Komb.
Heparin-Kombinationen	1.000	2.000	1.000	68,79	Preisgünstigstes Präparat
Summe C05	**21.190.000**	**45.664.000**	**41.000**	**0,19**	

Tab. 4.4.25: Einsparpotential bei „Venenmitteln“ mit Ersetzungen

Referenzen

1. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, Michaels J, Stansby G Authors' reply: systematic review of the Efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication (Br J Surg 2012; 99: 1630-1638). Br J Surg. 2013 Dec;100(13):1838-9.
2. Arzneitelegramm: Indikationslyrik bei Trental - a-t 1996; Nr. 12: 122
3. Arzneitelegramm: Trental. a-t 1991; Nr. 4: 35.
4. Deloose K, Bosiers M, Callaert J, Verbist J, Vermassen F, Scheinert D, Torsello G, Peeters P. Primary stenting is nowadays the golden standard treatment for TASC II A & B iliac lesions: The definitive MISAGO 1-year results; J Cardiovasc Surg (Torino). 2014 Oct 21.
5. Barradell LB, Brogden RN. Oral naftidrofuryl. A review of its pharmacology and therapeutic use in the management of peripheral occlusive arterial disease. Drugs Aging. 1996 Apr;8(4):299-322.
6. Ali FN, Carman TL.: Medical management for chronic atherosclerotic peripheral arterial disease. Drugs. 2012 Nov 12;72(16):2073-85.
7. Hirsch AT, Haskal ZJ et al.: American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. Circulation. 2006 Mar 21;113(11): e463-654.
8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group, Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J, Clement D, Creager M, Jaff M, Mohler E 3rd, Rutherford RB, Sheehan P, Sillesen H, Rosenfield K.: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33 Suppl 1:S1-75.
9. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 7.
10. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD003230
11. Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X, Moreno RM, Vargas E, Capellà D.: Phlebotonics for venous insufficiency. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD003229
12. Gloviczki P, Gloviczki ML: Guidelines for the management of varicose veins. Phlebology. 2012 Mar;27 Suppl 1:2-9.

13. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, Lohr JM, McLafferty RB, Meissner MH, Murad MH, Padberg FT, Pappas PJ, Passman MA, Raffetto JD, Vasquez MA, Wakefield TW; Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg. 2011 May;53(5 Suppl): 2S-48S.
14. Neglen P; Writing Group II of the Pacific Vascular Symposium 6, Eklöf B, Kulwicki A, Davies A, Deschamps T, Garcia M, Gloviczki P, Labropoulos N, Nicolaides A, Partsch H, Perrin M, Rabe E, Wittens C. Prevention and treatment of venous ulcers in primary chronic venous insufficiency. J Vasc Surg. 2010 Nov;52(5 Suppl):15S-20S.
15. Kwizda Pharma: Ergotop - Gebrauchsinformation: Information für den Anwender, 06.06.2014 - Ergotop 30 mg-Filmtabletten. Wirkstoff: Nicergolin., abgerufen von www.kwizda-pharma.at/download_file/force/794/264/
16. Fioravanti M, Flicker L.: Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD003159. Review.
17. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, Capellà D, Bonfill Cosp X: Phlebotonics for venous insufficiency. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 6;4:CD003229.
18. Morling JR, Yeoh SE, Kolbach DN: Rutosides for treatment of post-thrombotic syndrome.Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 16;(9):CD005625.
19. Scallon C, Bell-Syer SE, Aziz Z.: Flavonoids for treating venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;(5):CD006477.
20. Perera N, Liolitsa D, Iype S, Croxford A, Yassin M, Lang P, Ukaegbu O, van Issum C.: Phlebotonics for haemorrhoids. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;(8):CD004322.
21. Nelson EA.: Venous leg ulcers. BMJ Clin Evid. 2011 Dec 21; p 1902.
22. O'Flynn N, Vaughan M, Kelley K. Diagnosis and management of varicose veins in the legs: NICE guideline. Br J Gen Pract. 2014 Jun;64(623):314-5.
23. Vecchio C, Frisinghelli A.: Topically applied heparins for the treatment of vascular disorders: a comprehensive review. Clin Drug Investig. 2008;28(10):603-14.

4.5. Infektion

In diesem Kapitel werden die ATC-Gruppe J (Antibiotika zur systemischen Anwendung, Antimykotika zur systemischen Anwendung, Virostatika zur systemischen Anwendung, Mittel gegen Tuberkulose) mit Ausnahme von J06 (Immunsera; diese finden sich im Kapitel „Immunstimulanzien“) sowie die Parasitenmittel (ATC Gruppe P) behandelt.
Mittel zur topischen Therapie lokaler Infektionen (Haut, Schleimhäute) werden bei den Dermatika, den Gynäkologika und im Kapitel Sinnesorgane behandelt.

4.5.1. Antibiotika zur systemischen Anwendung

Antibiotika dienen zur Therapie und Prophylaxe bakterieller Infektionskrankheiten. Die Entwicklung neuer Substanzen und das Zurückdrängen von Infektionskrankheiten galt über Jahrzehnte als Inbegriff des medizinischen Fortschritts. Der jahrzehntelange großzügige Einsatz, nicht zuletzt auch in der Landwirtschaft, hat aber zur Entwicklung von resistenten Bakterienstämmen geführt und letztlich einen Paradigmenwechsel bei relevanten Institutionen bewirkt. Die WHO, die G7, Einrichtungen der EU und das Gesundheitsministerium widmen sich vermehrt der Verhinderung der Resistenzentwicklung, die Europäische Kommission spricht gar von einer *Key Priority* in ihrem Arbeitsprogramm von 2015[3].
Der jährliche offizielle Bericht des für das Gesundheitswesen zuständigen Bundesministeriums zur Situation der Antibiotikaresistenz heißt AURES[3], das deutsche Pendant GERMAP[10.]
Folgende Verwendungen werden im Resistenzbericht AURES 2014[3] als problematisch angesehen:

- Die Verwendung antibakterieller Wirkstoffe für die Therapie viraler Infektionskrankheiten
- Der ungerechtfertigte Einsatz von Substanzen mit extrem breiten Wirkspektrum
- Ein zu langer prophylaktischer Antibiotikaeinsatz bei chirurgischen Eingriffen
- Einsatz bei bloßer Kolonialisierung ohne Infektion

Der AURES-Bericht 2014 hebt auch den Beitrag hervor, den Patienten und Angehörige durch Therapieforderungen zur missbräuchlichen Verordnung beitragen[3].

Die Folgen der Resistenzentwicklung sind:

- Häufige bakterielle Infektionen werden schwerer zu behandeln und können lebensbedrohlich werden
- Erkrankte benötigen längere und nebenwirkungsreiche Therapien mit verlängerten stationären Aufenthalten[16]
- Die Verbreitung resistenter Bakterienstämme auf Familienmitglieder, Bekannte und Arbeitskollegen bedroht schließlich die ganze Gesellschaft[8]

Bei Infektionen der oberen Atemwege besteht meist keine Indikation für eine Antibiotikaverordnung (Leitlinie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft[63] und der Deutschen Gesellschaft für HNO[64]), da über 90% aller Fälle durch Viren ausgelöst werden[1,8,12]. Trotzdem entfiel die Hälfte aller Verordnungen nach DDDs auf Aminopenicilline und Makrolide, also auf Substanzen, wie sie typischerweise – aber nicht nur – für die Therapie von bakteriellen Infekten der oberen Atemwege indiziert sind.
Rechnerisch erhielt im Jahre 2011 die Hälfte der Bevölkerung eine Wochendosis dieser beiden Substanzen. Im Jahr 2009 rief die WHO die H_1N_1-Epidemie[28] aus (ein Influenza-Virus) – in diesem Jahr kam es auch zum Höchstwert der Verordnungen von Aminopenicillinen und Makroliden.

Als weiterer häufiger Grund für die Anwendung von Antibiotika außerhalb des Krankenhauses gelten Harnwegsinfektionen[7]; nicht zuletzt auch aufgrund der zunehmenden Resistenz typischer Erreger[23] gegenüber z.B. Ciprofloxacin[3] (hier sind auch Nebenwirkungen wie Sehnenschäden und Photodermatitis zu beachten) werden zunehmend „alte“ Substanzen (Nitrofurantoin, Phosphomycin etc.) empfohlen[5,7]. Auch bei Hautinfektionen durch Problemkeime werden „alte“ Substanzen wie Tetrazykline empfohlen[21].
Antibiotikatherapie außerhalb des Krankenhauses ist bis auf wenige Ausnahmen (Pneumokokken-, Streptokokken-, Urinschnelltest) empirische Therapie. Entscheidend in der empirischen Therapie ist die Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums und der lokalen Resistenzlage; diese wird im Österreichischen Resistenzbericht veröffentlicht[3].
Herzrhythmusstörungen unter Therapie mit Antibiotika (wie z.B. QT-Verlängerung) finden eine zunehmende Beachtung[24].

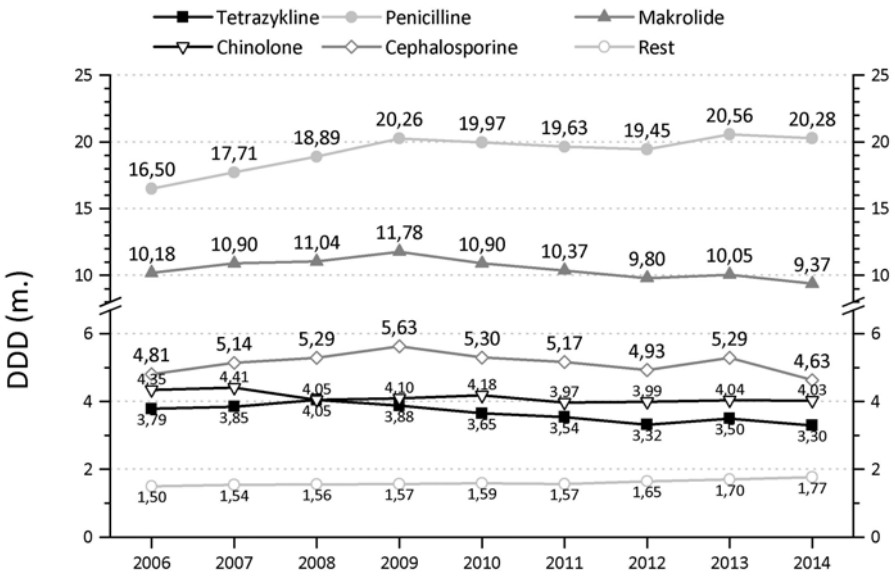

Abb. 4.5.1: Verordnungen von Antibiotika-Gruppen.

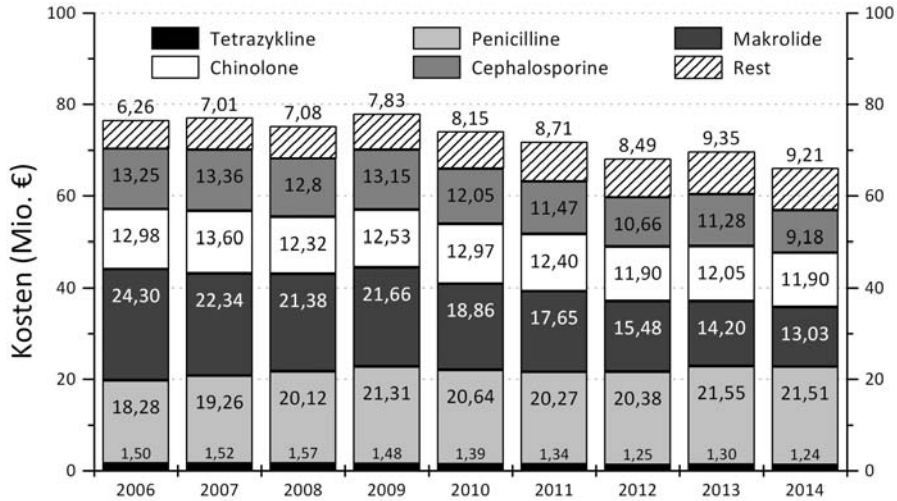

Abb. 4.5.2: Kosten von Antibiotika-Gruppen.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013(%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Penicilline						
Amoxicillin	Amoxicillin "Ratiopharm"	968.000	-12,5	486.000	0,50	-8,3
	Ospamox	869.000	-9,4	640.000	0,74	-0,2
	Amoxilan	559.000	-9,1	412.000	0,74	0,5
	Amoxistad	268.000	-1,6	146.000	0,55	-17,9
Pivmecillinam	Selexid	432.000	21,2	919.000	2,13	0,0
Benzylpenicillin	Penicillin G-Natrium "Sandoz"	1.000	-10,8	2.000	2,23	-1,6
Phenoxymethylpenicillin	Ospen	1.222.000	-4,6	1.579.000	1,29	0,1
	Pen-V "Genericon"	301.000	-10,7	350.000	1,16	0,0
	Penbene	177.000	-14,6	223.000	1,26	-2,0
	Penstad	139.000	-15,1	161.000	1,16	-0,4
	Pen-V "G.L."	1.000	-23,4	1.000	1,17	-5,1
Benzathin-Penicillin	Ospen	573.000	7,2	1.411.000	2,46	-0,1
Flucloxacillin	Floxapen	18.000	11,9	56.000	3,17	-2,4
Ampicillin+Enzyminhib.	Unasyn	3.000	43,2	20.000	6,78	0,1
Amoxicillin+Enzyminhib.	Clavamox	5.462.000	-3,2	4.774.000	0,87	-0,2
	Augmentin	4.787.000	-3,1	4.915.000	1,03	-0,7
	Xiclav	2.022.000	3,8	1.961.000	0,97	-0,1
	Amoxicomp "Genericon"	856.000	7,0	749.000	0,87	0,5
	Amoxiplus "Ratiopharm"	586.000	9,2	578.000	0,99	-0,7
	Amoclanhexal	296.000	89,7	260.000	0,88	-0,6
	Amoxistad Plus	252.000	0,0	232.000	0,92	0,3
	Amoxiclavulan "1A Pharma"	248.000	10,3	219.000	0,88	1,3
Sultamicillin	Unasyn	236.000	17,5	1.377.000	5,83	0,0
Summe Penicilline		**20.278.000**	**-1,4**	**21.510.000**	**1,06**	**1,2**
Cephalosporine						
Cefalexin	Ospexin	506.000	8,1	1.180.000	2,33	0,6
	Cephalobene	209.000	10,2	480.000	2,30	0,0
	Keflex	189.000	2,6	466.000	2,47	0,0
	Sanaxin	53.000	-17,4	120.000	2,29	0,1
Cefuroxim	Zinnat	1.348.000	5,9	913.000	0,68	0,0
	Cefuroxim "Sandoz"	356.000	5,5	241.000	0,68	0,3
	Cefuroxim "1A Pharma"	150.000	21,0	103.000	0,68	0,2
	Cefuroxim "Hexal"	81.000	0,0	55.000	0,68	0,3
Cefaclor	Ceclor	721.000	13,5	1.817.000	2,52	0,2
	Cefastad	37.000	9,5	80.000	2,19	0,5
	Cec "Hexal"	31.000	-4,0	71.000	2,27	-0,5
	Cefotrix	5.000	-23,3	136.000	24,93	0,3
	Ceftriaxon "Sandoz"	2.000	-10,5	73.000	32,17	0,1
	Ceftriaxon "Kabi"	2.000	145,9	45.000	23,17	-26,3
	Ceftriaxon "Delevo"	1.000	4,1	24.000	31,19	0,0
	Ceftriaxon "Mip"	1.000	102,8	22.000	30,15	-0,2
Cefixim	Tricef	223.000	-55,2	710.000	3,19	13,6
	Cefixim "Hexal"	7.000	-97,2	12.000	1,83	0,9
	Aerocef	3.000	-98,0	8.000	2,62	0,1
Cefpodoxim	Biocef	538.000	-34,0	1.925.000	3,58	-2,0
	Otreon	174.000	5,4	619.000	3,55	-1,1
Monobactame, Carbapeneme						
Aztreonam	Cayston	5.000	16,4	548.000	110,60	0,0
Ertapenem	Invanz	1.000	24,9	41.000	64,80	0,0
Summe andere Betalactame		**4.646.000**	**-12,4**	**9.898.000**	**2,13**	**-5,1**

Tab. 4.5.1: Verordnungen von Beta-Laktam-Antibiotika, 2014

Verordnungsstärkste Gruppe unter den Antibiotika waren die β-Lactame, mit großem Abstand gefolgt von Chinolonen und Tetrazyklinen. Innerhalb der größten Antibiotikagruppen hat es keine größeren Verschiebungen gegeben. Die Verordnungszahlen der einzelnen Gruppen lassen einen Verschreibungstrend zugunsten von Breitspektrumpräparaten in der empirischen Therapie vermuten.

Generika setzen sich nur langsam durch, vereinzelt liegen jedoch auch Preise von Referenzpräparaten unter dem Generikapreis. Bei ökonomischer Verschreibung ergibt sich ein signifikantes Einsparpotential – weit größer wäre das Einsparpotential bei zurückhaltenderer Indikationsstellung.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Tetrazykline						
Doxycyclin	Doxybene	858.000	-12,2	233.000	0,27	0,2
	Doxycyclin "Genericon"	639.000	-7,1	173.000	0,27	0,1
	Doxyderm	400.000	2,4	156.000	0,39	0,0
	Doxydyn	364.000	-7,4	98.000	0,27	0,0
	Vibramycin	271.000	-9,0	84.000	0,31	1,1
	Doxystad	186.000	33,6	50.000	0,27	-0,9
	Vibravenös	4.000	-21,1	25.000	5,95	0,0
Minocyclin	Minostad	504.000	-3,5	350.000	0,69	0,0
	Udima	71.000	-9,6	49.000	0,69	0,0
Summe		**3.297.000**	**-5,6**	**1.241.000**	**0,38**	**1,4**
Sulfonamide						
Trimethoprim	Motrim	201.000	0,4	113.000	0,56	0,5
	Triprim	199.000	2,1	106.000	0,53	0,2
Sulfamethoxazol/Trimethoprim	Eusaprim	80.000	-18,4	51.000	0,65	1,0
Sulfametrol/Trimethoprim	Lidaprim	194.000	15,8	121.000	0,62	2,7
Summe		**675.000**	**1,3**	**393.000**	**0,58**	**0,8**
Makrolide						
Erythromycin	Erythrocin	35.000	3,3	64.000	1,81	-20,4
Roxithromycin	Roxithromycin "Genericon"	135.000	3,9	221.000	1,63	-0,5
	Roxithromycin "Sandoz"	85.000	-11,8	139.000	1,64	-0,2
	Rulide	50.000	-7,5	98.000	1,96	-0,4
	Roxithrostad	36.000	-16,3	59.000	1,64	-0,5
Josamycin	Josalid	433.000	-7,9	1.594.000	3,68	0,0
Clarithromycin	Klacid	1.401.000	-12,8	1.481.000	1,06	-9,3
	Clarithromycin "Ratiopharm"	725.000	-18,9	442.000	0,61	-10,1
	Clarithromycin "1A Pharma"	597.000	-15,2	434.000	0,73	-1,3
	Clarithromycin "Stada"	594.000	31,7	398.000	0,67	-15,6
	Clarithromycin "Sandoz"	588.000	-12,5	471.000	0,80	-0,8
	Clarithromycin "Hexal"	266.000	-19,4	187.000	0,71	-0,4
	Clarithromycin "Arcana"	110.000	-15,1	82.000	0,75	0,5
	Clarithromycin "Ranbaxy"	59.000	-16,4	49.000	0,83	-0,5
	Clarithromycin "Actavis"	15.000	-58,70	13.000	0,87	-0,10
Azithromycin	Zithromax	524.000	-4,9	918.000	1,75	0,2
	Azithromycin "Sandoz"	399.000	-7,4	607.000	1,52	0,2
	Azithromycin "Plus Pharma"	318.000	16,0	397.000	1,25	-3,1
	Azithromycin "1A Pharma"	198.000	0,6	248.000	1,25	-3,2
	Azithromycin "Ratiopharm"	181.000	-7,0	257.000	1,42	0,0
	Azithromycin "Stada"	176.000	12,2	224.000	1,28	-3,1
	Azithromycin "Genericon"	164.000	-12,0	235.000	1,43	0,0
	Azithromycin "Arcana"	48.000	-46,4	74.000	1,53	7,2
	Azithromycin "Actavis"	46.000	97,4	57.000	1,26	-0,8
Clindamycin	Dalacin C	853.000	-3,4	2.249.000	2,64	0,2
	Clindamycin "Mip"	559.000	-1,0	724.000	1,30	0,1
	Clindac "Sandoz"	397.000	1,9	656.000	1,65	-1,9
	Clindamycin "1A Pharma"	268.000	2,8	376.000	1,40	-3,4
	Clindamycin "Alternova"	43.000	-0,3	103.000	2,37	-0,2
	Clindamycin "Ratiopharm"	38.000	-10,5	100.000	2,65	-1,2
	Lanacine	28.000	-12,7	73.000	2,61	0,0
Summe		**9.367.000**	**-6,80**	**13.029.000**	**1,39**	**-1,60**
Aminoglykoside						
Tobramycin	Tobi	23.000	-12,2	900.000	39,29	0,00
	Bramitob	20.000	25,7	726.000	35,82	0,00
	Tobrasix	1.000	21,0	48.000	35,80	0,00
Gentamycin	Refobacin	6.000	-18,1	75.000	13,26	9,80
Amikacin	Biklin	1.000	84,3	72.000	57,06	0,60
Summe		**52.000**	**0,9**	**1.828.000**	**35,19**	**2,20**

Tab. 4.5.2: Verordnungen von Tetrazyklinen, Sulfonamiden, Makroliden und Aminoglycosiden, 2014

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Chinolone						
Ofloxacin	Tarivid	60.000	-10,6	116.000	1,95	0,0
	Ofloxacin "Ratiopharm"	44.000	-8,5	79.000	1,80	-0,3
	Ofloxacin "Stada"	24.000	-16,2	33.000	1,38	0,7
Ciprofloxacin	Ciproxin	591.000	-3,4	1.894.000	3,20	-0,2
	Ciprofloxacin "1A Pharma"	378.000	-5,7	967.000	2,56	-0,3
	Ciprofloxacin "Genericon"	349.000	-7,8	891.000	2,55	-0,2
	Ciprofloxacin "Sandoz"	235.000	4,0	621.000	2,65	0,0
	Ciprofloxacin "Ratiopharm"	114.000	-24,3	309.000	2,70	0,1
	Ciprofloxacin "Hexal"	99.000	76,7	248.000	2,52	-4,7
	Ciflox	98.000	-11,5	272.000	2,78	0,2
	Cipromed	95.000	243,2	237.000	2,49	-3,2
	Ciprostad	79.000	-7,6	196.000	2,49	-2,4
	Ciprofloxacin "Krka"	48.000	-0,7	125.000	2,58	0,0
	Ciprofloxacin "Arcana"	35.000	0,5	94.000	2,71	-0,1
	Ciprofloxacin "Ranbaxy"	4.000	-51,4	11.000	2,58	-0,5
Norfloxacin	Norfloxacin "Sandoz"	112.000	-9,6	152.000	1,36	-0,2
	Norfloxacin "Ratiopharm"	94.000	-3,9	130.000	1,39	0,2
	Floxacin	46.000	-14,4	64.000	1,41	0,5
Levofloxacin	Tavanic	280.000	-1,2	919.000	3,28	-0,3
	Levofloxacin "1A Pharma"	89.000	69,1	182.000	2,06	-0,5
	Levofloxacin "Sandoz"	68.000	15,4	164.000	2,42	-0,2
	Levofloxacin "Ratiopharm"	44.000	19,8	107.000	2,42	-0,1
	Levofloxacin "Bluefish"	42.000	-2,0	87.000	2,06	0,1
	Levofloxacin "Actavis"	25.000	31,5	61.000	2,43	-2,1
Moxifloxacin	Avelox	705.000	-8,7	3.214.000	4,56	0,5
	Moxifloxacin "Ratiopharm"	12.000	-	29.000	2,41	-
	Moxifloxacin "Sandoz"	10.000	-	24.000	2,44	-
	Moxifloxacin "1A Pharma"	6.000	-	14.000	2,47	-
	Moxifloxacin "Krka"	5.000	-	12.000	2,42	-
	Moxifloxacin "Stada"	5.000	-	10.000	2,10	-
Prulifloxacin	Unidrox	233.000	16,4	616.000	2,65	0,0
Summe		**4.028.000**	**0,0**	**11.899.000**	**2,95**	**-1,2**
Andere Antibiotika						
Teicoplanin	Targocid	2.000	-28,1	194.000	79,54	0,3
Colistin	Colistin	11.000	-33,6	1.047.000	95,88	0,0
	Colobreathe	10.000	42,4	636.000	62,89	0,0
	Tadim	6.000	83,2	297.000	49,28	-0,1
Fusidinsäure	Fucidin	90.000	-10,6	973.000	10,76	0,0
Nitrofurantoin	Furadantin	793.000	8,4	421.000	0,53	0,2
	Nitrofurantoin "Agepha"	15.000	14,6	9.000	0,62	0,1
Fosfomycin	Monuril	93.000	11,2	594.000	6,40	0,0
Linezolid	Zyvoxid	15.000	-3,5	1.786.000	116,39	0,0
Summe		**1.038.000**	**6,3**	**6.276.000**	**6,05**	**-10,**
Parasitenmittel						
Metronidazol	Anaerobex	279.000	2,5	759.000	2,73	10,7
	Trichex	1.000	-18,7	2.000	2,97	0,0
Mebendazol	Pantelmin	9.000	15,5	10.000	1,12	0,0
Albendazol	Eskazole	29.000	12,9	208.000	7,05	0,0
Pyrantel	Combantrin	5.000	31,1	17.000	3,52	-0,4
Summe		**363.000**	**5,9**	**1.429.000**	**3,93**	**12,6**

Tab. 4.5.3: Verordnungen von Chinolonen und weiteren Antibiotika, 2014

Einsparpotential

Bei ausgewählten Antibiotika wurde auf der Basis des jeweils preisgünstigsten Präparates innerhalb einer ATC-5-Gruppe das Einsparpotential berechnet. Weitaus größer wäre das Einsparpotential bei zurückhaltender Verschreibung, die in dieser Modellrechnung nicht kalkuliert werden kann.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Doxycyclin	827.000	2.722.000	61.000	7,38	Preisgünstigstes Präparat
Amoxicillin	1.684.000	2.666.000	332.000	19,73	
Benzylpenicillin	2.000	1.000	1.000	47,64	
Phenoxymethylpenicillin	2.313.000	1.840.000	164.000	7,09	
Amoxicillin/Clavulansäure	13.687.000	14.508.000	958.000	7,00	
Piperacillin/Tazobactam	37.000	1.000	3.000	8,57	
Cefuroxim	1.324.000	1.936.000	5.000	0,39	
Cefaclor	1.969.000	789.000	233.000	11,85	
Ceftazidim	49.000	1.000	14.000	28,81	
Ceftriaxon	301.000	11.000	41.000	13,75	
Cefixim	730.000	232.000	302.000	41,43	
Meropenem	105.000	1.000	8.000	7,38	
Trimethoprim	219.000	401.000	4.000	1,82	
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	52.000	80.000	7.000	13,30	
Roxithromycin	517.000	306.000	16.000	3,10	
Clarithromycin	3.558.000	4.355.000	902.000	25,34	
Azithromycin	3.017.000	2.053.000	435.000	14,41	
Clindamycin	4.280.000	2.185.000	1.441.000	33,68	
Ofloxacin	228.000	128.000	51.000	22,39	
Ciprofloxacin	5.881.000	2.125.000	511.000	8,68	
Norfloxacin	347.000	251.000	4.000	1,05	
Levofloxacin	1.523.000	548.000	391.000	25,66	
Moxifloxacin	3.303.000	743.000	11.000	0,33	
Vancomycin	27.000	<500	7.000	24,90	
Nitrofurantoin	430.000	808.000	1.000	0,27	
Summe	**66.073.000**	**43.381.000**	**5.903.000**	**8,93**	

Tab. 4.5.4: Einsparpotential bei systemischen Antibiotika, 2014

4.5.2. Tuberkulose

Die Tuberkuloseinzidenz in Österreich ist in den letzten Jahren langsam aber stetig zurückgegangen und hat sich bei etwa 600 Fällen pro Jahr stabilisiert[26,27], die Einjahres-Gesamtinzidenz betrug im Jahre 2014 6,8/100.000, die Einjahresinzidenz bezogen auf die österreichische Nicht-Nativbevölkerung 25,3/100.000. Ein wesentlicher Anteil der Verordnungen scheint demnach auf die Prophylaxe nach (vermuteter) Exposition zu entfallen. Die Therapie der latenten Tuberkulose erfolgt mittels Isoniacid (INH) über 9 Monate, die Therapie der manifesten Lungentuberkulose erfolgt standardmäßig mit der Induktionstherapie aus der Kombination INH/Rifampicin/Myambutol und eventuell auch Pyrazinamid über 2 Monate, fortgesetzt mit einer 4-monatigen Erhaltungstherapie aus INH und Rifampicin. Die Prophylaxe nach Exposition erfolgt mit einer INH-Monotherapie über 2 Monate. Bei resistenten Keimen, HIV und Therapieversagern werden alternative bzw. zusätzliche Substanzen und auch längere Therapiezeiten empfohlen[25,26].

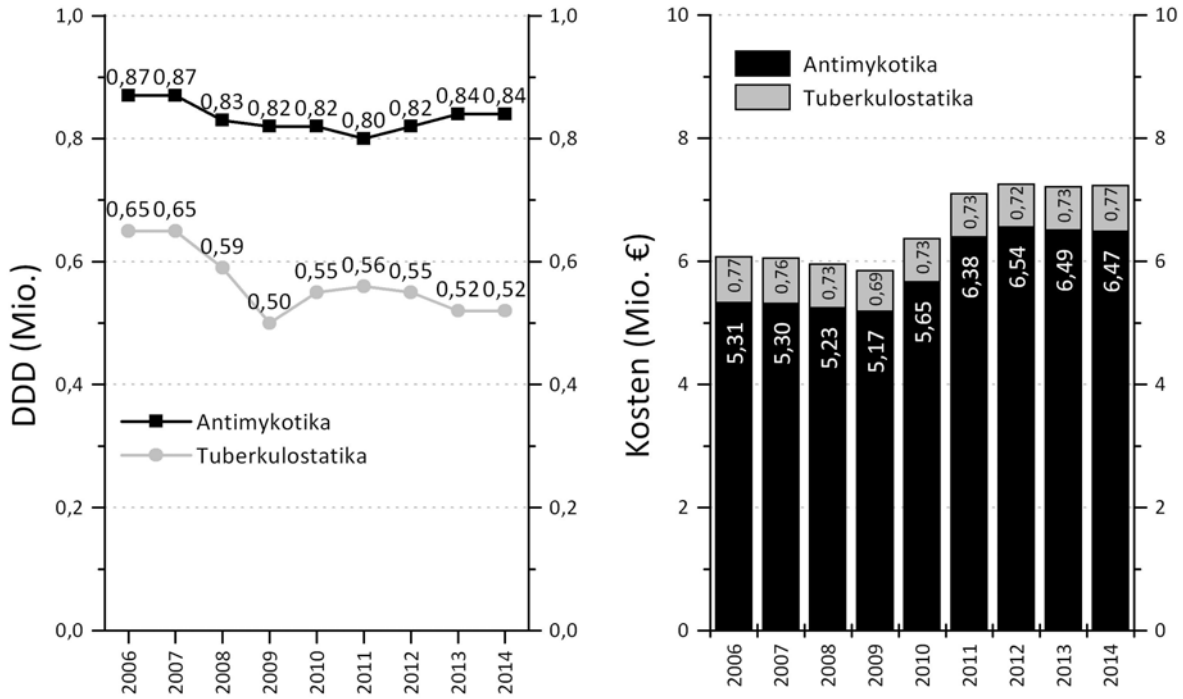

Abb. 4.5.3: Kosten und Verordnung von Tuberkulostatika und Antimykotika.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Rifampicin	Rifoldin	134.000	-6,1	297.000	2,22	-0,3
	Eremfat	22.000	81,7	40.000	1,86	-0,2
Rifabutin	Mycobutin	17.000	22,5	66.000	3,95	0,0
INH	INH "Agepha"	143.000	-12,1	52.000	0,37	0,1
Pyrazinamid	Pyrafat	33.000	1,3	22.000	0,66	0,0
	Pyrazinamid	4.000	-15,4	3.000	0,70	0,0
Ethambutol	Etibi	90.000	6,9	87.000	0,97	2,4
INH-Kombination	Rifoldin mit INH	74.000	4,6	179.000	2,41	0,0
Summe		**516.000**	**-1,3**	**772.000**	**1,49**	**7,1**

Tab. 4.5.5: Verordnungen von Substanzen zur Therapie und Prophylaxe der Tuberkulose, 2014

INH = Isoniacid

Einsparpotential

Durch Wahl des preisgünstigsten Rifampicin-Präparates lässt sich ein geringfügiges Einsparpotential bei Tuberkulostatika errechnen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Rifampicin	337.000	156.000	48.000	14,17	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**772.000**	**516.000**	**48.000**	**6,21**	

Tab. 4.5.6: Einsparpotential bei Tuberkulostatika

4.5.3. Antimykotika zur systemischen Anwendung

Die Verordnungszahlen der systemischen Antimykotika sind in den Jahren 2013/2014 bei 840.000 Tagesdosen konstant geblieben. Die meistverordneten Antimykotika sind die Azolderivate Itraconazol und Fluconazol. Der Kostenanstieg ist zurückzuführen auf die Reservepräparate Voriconazol und Posaconazol mit ihren vergleichweise hohen DDD-Kosten. Generika von Fluconazol und Itraconazol zeigten steigende Verordnungszahlen. Außerhalb von Krankenanstalten sind Azol-Antimykotika indiziert zur Therapie von topischen oder invasiven Candidosen, Dermatomykosen und Onychomykosen, aber auch zur Prophylaxe von Pilzinfektionen bei Immunschwäche durch HIV, zytostatische Therapie und Immun-suppression[2,13,20].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Amphotericin-B	Amphotericin-B „BMS“	2.000	-2,7	92.000	52,10	0,00
Fluconazol	Diflucan	65.000	-4,5	476.000	7,27	-1,80
	Fluconazol "1A Pharma"	61.000	16,3	407.000	6,72	-0,80
	Fluconazol "Ratiopharm"	41.000	3,1	271.000	6,67	-0,60
	Flucosept	37.000	-0,8	299.000	8,08	0,10
	Fluconazol "Genericon"	37.000	1,0	278.000	7,61	0,10
	Difluzol	25.000	0,9	197.000	7,76	-0,60
	Fungata	1.000	-15,6	13.000	9,73	0,00
Itraconazol	Sporanox	182.000	-4,5	374.000	2,05	3,10
	Itrabene	170.000	-0,2	306.000	1,80	-0,30
	Itraderm	71.000	10,0	125.000	1,77	-1,20
	Itraconazol "Stada"	59.000	-4,4	104.000	1,77	0,30
	Itraconazol "Sandoz"	54.000	-3,3	95.000	1,77	-0,40
Voriconazol	Vfend	27.000	5,3	2.157.000	79,47	-0,60
Posaconazol	Noxafil	9.000	2,3	1.218.000	135,56	1,80
Summe		**841.000**	**0,0**	**6.467.000**	**7,69**	**-0,40**

Tab. 4.5.7: Verordnungen von Antimykotika zur systemischen Anwendung, 2014

Einsparpotential

Bei Azol-Antimykotika läßt sich ein geringfügiges Einsparpotential durch Wahl des günstigsten Generikums erzielen. Weiteres Einsparpotential würde sich durch den Ersatz von Flucanazol durch Itraconazol ergeben.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Fluconazol	1.941.000	267.000	156.000	8,06	Preisgünstigstes Präparat
Itraconazol	1.005.000	536.000	57.000	5,68	
Summe	**6.467.000**	**841.000**	**214.000**	**3,30**	

Tab. 4.5.8: Einsparpotential bei Antimykotika zur systemischen Anwendung ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Fluconazol	1.941.000	267.000	970.000	49,97	Ersetzen durch Itraconazol
Itraconazol	1.005.000	536.000	57.000	5,68	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**6.467.000**	**841.000**	**1.027.000**	**15,89**	

Tab. 4.5.9: Einsparpotential bei Antimykotika zur systemischen Anwendung mit Ersetzungen

4.5.4. Virostatika zur systemischen Anwendung

Nur für wenige virale Erkrankungen steht eine spezifische Therapie zur Verfügung. Dazu gehören in erster Linie Erkrankungen durch Herpes-Simplex-Viren, Hepatitisviren und HI-Viren. In der Therapie der Virushepatitiden haben neue Virostatika eine wesentliche Verbesserung der Therapie bewirkt, allerdings haben die auffallend teuren Substanzen Sofosbuvir und Daclatasvir ethische Fragen zur Finanzspekulation mit Arzneimitteln aufgeworfen. Valganciclovir wird zur Therapie von Augeninfektionen (Retinitis) mit dem Cytomegalivirus bei AIDS eingesetzt. Im Zuge der von der WHO ausgerufenen Vogel- und Schweinegrippepandemie wurden Neuraminidasehemmer propagiert. Erst später zeigte sich die Ineffektivität der Anwendung dieser Substanzen bei Influenza. In diesem Kapitel nicht enthalten sind Virostatika zur topischen Anwendung (z.B. in der Therapie von Fieberblasen); diese finden sich im Kapitel „Dermatika“.

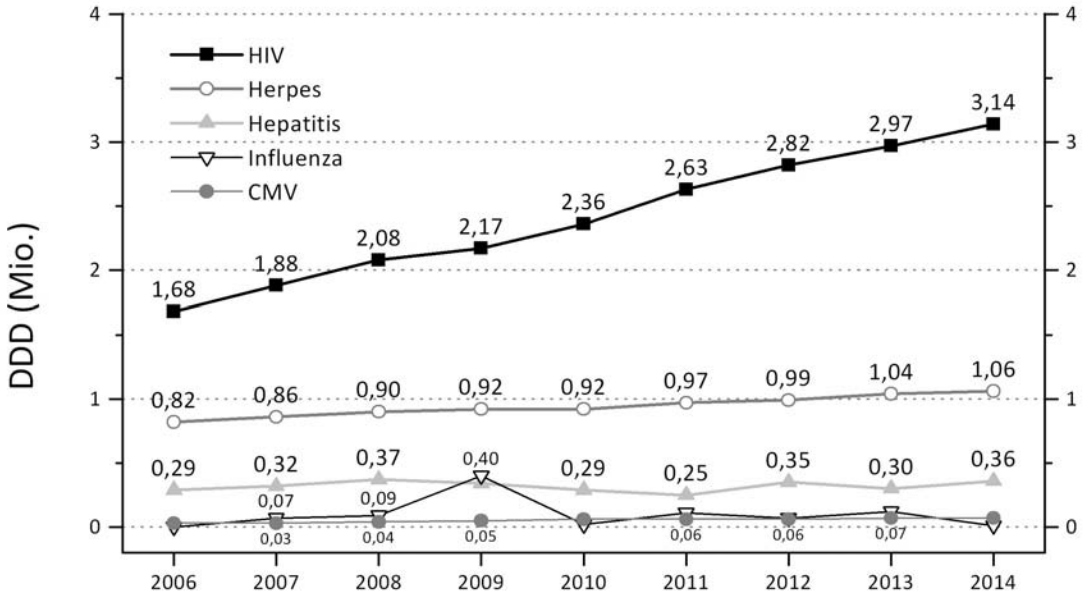

Abb. 4.5.4: Verordnungen von Virostatika nach Indikationen.

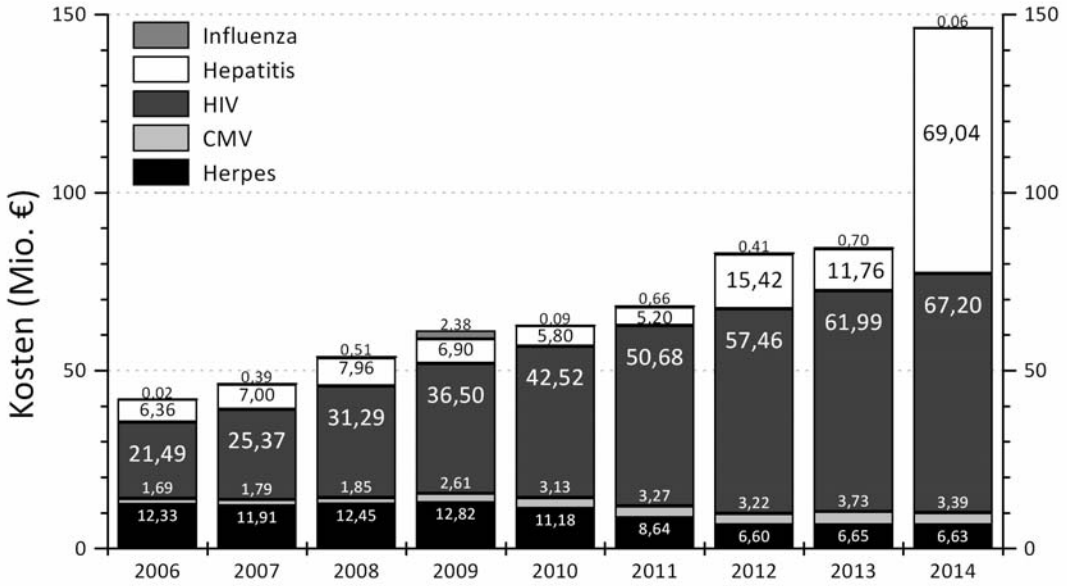

Abb. 4.5.5: Kosten bei Virostatika nach Indikationen

In den Abbildungen 4.5.4 und 4.5.5. wurden die Verordnungen von Telbivudin modellhaft je zur Hälfte der Hepatitis- bzw. HIV-Therapie zugerechnet Der extreme Kostenanstieg in der Therapie der Hepatitiden ist auf Sofosbuvir zurückzuführen. Die Kosten von Telbivudin wurden exemplarisch je zur Hälfte der Hepatitis- bzw. HIV-Therapie zugerechnet.

HIV

Die großen und raschen Fortschritte in der Entwicklung neuer antiretroviraler Substanzen und ihre breite Anwendung gemeinsam mit Compliance-steigernden Begleitmaßnahmen haben die Prognose von HIV-Patienten entscheidend verbessert und die Letalitätsrate auf unter 5% gedrückt[17,19]. Die kontinuierlich ansteigenden Verordnungszahlen von Präparaten der HIV-Therapie geben davon Zeugnis – auch wenn die Neuinfektionsrate rückläufig ist (2013: 481 Neudiagnosen, 2014: 403 Neudiagnosen)[31], es ist eine lebenslange Therapie erforderlich (Summeneffekt).
Die Therapie bei HIV-Infektion besteht in der Kombination von bis zu 4 Substanzen, typischerweise zweier Nukleosidanaloga und einem Proteaseinhibitor, einem Inhibitor der reversen Transkriptase oder auch einem Integrasehemmer[6,9]. Kombinationspräparate aus langwirksamen Substanzen erlauben eine einmal tägliche Einnahme und werden entsprechend häufig verordnet.

Herpes

Meistverordnete Substanzen in der systemischen Therapie von Herpes-Erkrankungen sind Aciclovir und Valaciclovir. Aciclovir, Valaciclovir, Ganciclovir, Valganciclovir, Brivudin und Penciclovir eignen sich zur Therapie bei Herpes-simplex-Manifestationen der Haut und Schleimhäute[34,36]. Die häufigste Form der Herpes-simplex-Manifestationen, Herpes labialis, wird auch durch systemische Gabe nur geringfügig verkürzt. Geeignet sind die genannten Substanzen aber auch zur Rezidivunterdrückung und zur Prophylaxe bei immunsupprimierten Patienten[32]. Die Therapie der Herpesenzephalitis erfolgt stationär und manifestiert sich nicht in den Verordnungszahlen[11]. Die topischen Zubereitungen von Aciclovir und Valaciclovir sind hier nicht enthalten.

Virushepatitis

Hepatitis B ist eine durch das Hepatitis-B-Virus verursachte Erkrankung der Leber. Die Übertragung erfolgt durch Blut und Körperflüssigkeiten (z.B. beim Geschlechtsverkehr), eine Impfung ist möglich und erfolgt im Rahmen einer Sechsfachimpfung im Säuglingsalter. Die Therapie (Stand 2014) erfolgt mit Interferonen (Peginterferon$_{2\alpha/2\beta}$), den Nucleosidanaloga Lamivudin, Tebivudin und Entecavir sowie den Nucleosidanaloga Adefovir und Tenofovir. Das Therapieziel ist die Verlangsamung des Krankheitsverlaufes, also eine maximale Suppression der Virusaktivität, die schließlich zur biochemischen Remission führen soll. Das Therapieschema erfolgt individuell auf den Patienten und den Virusstamm angepasst, da zunehmend resistente Virusstämme auftreten[29,37,39,40].

Die Therapie der Hepatitis C erfolgte lange Zeit mit dem Nukleosid-Analogon Ribavirin und Interferon (Peginterferon α_{2a} bzw. Peginterferon α_{2b}), wobei der Großteil der Nebenwirkungen der Therapie auf die Interferonkomponente zurückzuführen war. Später kamen die Proteasehemmer Simeprevir, Telaprevir und Bodeprevir hinzu[30,38].
Nun sind neue therapeutische Prinzipien verfügbar, die einen Durchbruch in der Therapie, aber auch ethische Diskussionen gebracht haben: Sofobusvir und Daclatasvir[51].
Sofosbuvir hemmt die NS_{5B}-Polymerase in allen Hepatits-C-Virentypen, das Präparat führt in der Kombinationstherapie (je nach Virustyp kommen dabei meist Ledipasvir und/oder Ribavirin sowie Simeprevir zum Einsatz) zu Heilungsraten bis zu über 90%, auf die

nebenwirkungsreiche Interferontherapie kann vollständig verzichtet werden[42,43,50]. Die Kosten für das Präparat sind hoch: eine Tagesdosis kostet über 530 € (bei Produktionskosten von unter 10 €)[45], die Dreimonatstherapie somit etwa 50.000 Euro; das Präparat liegt 2014 auf dem 2. Platz der umsatzstärksten Präparate in Österreich. Die extremen Kosten können jedoch nicht durch hohe Entwicklungskosten erklärt werden: Sofosbuvir wurde von dem Start-Up-Unternehmen Pharmasset entwickelt, die reinen Entwicklungskosten beliefen sich auf 62,4 Millionen Dollar bis zur Phase II, unter Berücksichtigung der weiteren Zulassungsstudien beliefen sich die Entwicklungskosten auf etwa 190 Mio. €. Ein wesentliches Tool, das die Entwicklung von Sofosbuvir ermöglichte (das *subgenomische Replicon*), wurde durch die öffentliche Hand im Rahmen von Forschungsförderungsprogrammen finanziert. Pharmasset wurde um 11 Mrd. Dollar von der Firma Gilead Sciences übernommen, diese setzte den Preis für Sofosbuvir fest. Gilead erwirtschaftete in den Jahren 2013 bis 2016 einen Gewinn von 35 Mrd. Dollar mit Hepatitismedikamenten (entsprechend einer Marge von 55%), wobei der Großteil des Gewinns in Aktienrückkäufe investiert wurde und nur 3,7% dieses Betrages in die Forschung und Entwicklung neuer Arzneimittel[46,47,48]. Durch die hohen Kosten sehen sich staatliche Gesundheitssysteme unter Druck gesetzt; zumindest konnten für manche Entwicklungsländer und Schwellenländer wie z.B. Indien reduzierte Preise ausgehandelt werden[45,49], in den USA wird eine Änderung des Patentrechtes erwogen. In Österreich ist die Verwendung auf weit fortgeschrittene Erkrankungsstadien beschränkt, was einer Rationierung entspricht.

Daclatasvir ist ein weiteres neues Therapieprinzip bei Hepatitis C: es hemmt das virale Protein NS_{5A} und führt in Kombination mit Sofosbuvir zu einem anhaltenden virologischen Ansprechen von 100% bei den Genotypen 1, 2 und 3, auch bei Patienten, bei denen die bisherige Standardtherapie versagt hat. Das Präparat wurde aber nur an wenigen Patienten geprüft[51]. Auch Daclatasvir ist eine hochpreisige Substanz. Ein Zyklus der Kombinationstherapie Daclatasvir/Sofosbuvir[44] kostet etwa 80.000 €.

Influenza

Der Neuraminidasehemmer Oseltamivir ist für die Therapie und Prophylaxe der Influenza zugelassen. Oseltamivir soll das Abklingen der Symptome beschleunigen (dies scheint klinisch wenig relevant zu sein) sowie das Risiko von Komplikationen im unteren Respirationstrakt reduzieren, ebenso die Notwendigkeit stationärer Behandlungen[4]. Unter Oseltamivir kommt es aber vermehrt zu Übelkeit/Erbrechen und psychiatrischen Ereignissen; in Japan wurden 16 Todesfällen bei Jugendlichen unter Oseltamivir gemeldet, die Indikation wurde daraufhin eingeschränkt[61].

Es bestehen Bedenken hinsichtlich der Qualität der Daten zu Wirkung, Effektivität und Sicherheit der Neuraminidashemmer in Therapie und Prophylaxe der Influenza[4,15,53-60,62]; trotzdem empfahl die WHO Oseltamivir anlässlich des Auftretens des Influenza-Stammes H_1N_1, das von der WHO in den Pandemiestatus gehoben wurde[28].

Auch die Cochrane Collaboration fand Inkonsistenzen und forderte industrieunabhängige randomisierte kontrollierte Studien. Wesentliche Publikationen zu Oseltamivir scheinen von Ghostwriting betroffen zu sein. Die Cochrane-Collaboration kritisierte auch die Informationspolitik des Herstellers (von zumindest 123 Studien wurden über 60% nicht publiziert) und forderte europäische Regierungen sogar auf, den Hersteller Roche auf Herausgabe der unter Verschluss gehaltenen Daten zu klagen[52].

Die Beschaffungsmaßnahmen von Oseltamivir für den Pandemiefall erfolgten nicht auf Kosten der Krankenkassen; fraglich ist jedoch, ob angesichts der Qualität der dieser Maßnahme zugrunde liegenden Daten diese Beschaffungsmaßnahmen bzw. auch die diesbezüglichen Empfehlung der WHO im Jahre 2002 zu recht erfolgt sind[53]. Jefferson[59] spricht von einem *Multisystemversagen*.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Aciclovir (Herpes)	Zovirax	53.000	-3,3	863.000	16,24	0,5
	Aciclovir "Genericon"	39.000	-4,5	467.000	12,14	-0,2
	Aciclostad	27.000	-14,6	324.000	12,09	-0,5
	Aciclovir "1A Pharma"	23.000	4,3	282.000	12,18	-0,1
	Aciclobene	21.000	-4,9	254.000	12,29	0,0
	Viromed	10.000	52,9	120.000	12,03	0,2
Ribavirin (Hepatitis)	Copegus	86.000	-40,1	1.863.000	21,61	-0,4
	Rebetol	17.000	-26,4	371.000	21,90	0,1
Famciclovir (Herpes)	Famvir	85.000	-5,5	661.000	7,73	-0,3
	Famciclovir "Actavis"	44.000	16,3	255.000	5,83	-0,5
Valaciclovir (Herpes)	Valaciclovir "Sandoz"	237.000	5,1	564.000	2,38	-0,5
	Viropel	210.000	7,3	508.000	2,41	-0,3
	Valaciclovir "Arcana"	98.000	4,1	233.000	2,37	-0,3
	Valaciclovir "Bluefish"	73.000	4,4	176.000	2,42	-0,1
	Valtrex	12.000	-26,8	91.000	7,72	0,0
Valganciclovir (CMV)	Valcyte	68.000	-8,2	3.379.000	49,44	-1,4
Brivudin (Herpes)	Mevir	133.000	0,8	1.831.000	13,81	0,0
Saquinavir (HIV)	Invirase	3.000	-35,7	36.000	11,85	0,0
Indinavir (HIV)	Norvir	47.000	-7,6	855.000	18,30	0,0
Fosamprenavir (HIV)	Telzir	41.000	-22,5	584.000	14,10	0,0
Atazanavir (HIV)	Reyataz	172.000	-15,5	2.603.000	15,09	0,3
Tipranavir (HIV)	Aptivus	1.000	-15,4	26.000	26,40	0,0
Darunavir (HIV)	Prezista	229.000	0,0	5.439.000	23,74	-0,1
Telaprevir (Hepatitis)	Incivo	3.000	-80,8	849.000	310,35	0,0
Boceprevir (Hepatitis)	Victrelis	5.000	-74,4	564.000	115,84	-0,2
Simeprevir (Hepatitis)	Olysio	25.000	-	8.420.000	341,32	-
Zidovudin (HIV)	Retrovir	1.000	-59,1	11.000	9,78	10,5
Didanosin (HIV)	Videx	2.000	-33,6	26.000	11,35	0,3
Lamivudin (HIV)	Epivir	65.000	-19,5	378.000	5,81	-13,2
	Zeffix	21.000	-10,0	145.000	7,00	0,0
	Lamivudin "Sandoz"	1.000	-	3.000	2,38	-
Abacavir (HIV)	Ziagen	16.000	-15,9	159.000	10,14	-0,1
Tenofovir (HIV)	Viread	405.000	9,5	6.049.000	14,93	0,0
Adefovir (Hepatitis)	Hepsera	20.000	-11,3	349.000	17,86	0,0
Emtricitabin (HIV)	Emtriva	9.000	9,5	80.000	8,51	0,0
Entecavir (Hepatitis)	Baraclude	87.000	40,8	1.117.000	12,80	-3,4
Telbivudin (Hepatitis/HIV)	Sebivo	30.000	-18,6	453.000	14,94	0,0
Nevirapine (HIV)	Viramune	213.000	-7,0	1.703.000	7,98	-6,3
	Nevirapin "Sandoz"	4.000	-	20.000	4,82	-
Efavirenz (HIV)	Stocrin	54.000	-19,0	562.000	10,33	0,0
Etravirine (HIV)	Intelence	48.000	12,3	729.000	15,22	0,0
Relpivirin (HIV)	Edurant	18.000	74,5	185.000	10,03	-2,0
Oseltamivir (Influenza)	Tamiflu	10.000	-91,7	58.000	5,84	0,3
Zidovudin/Lamivudin (HIV)	Combivir	18.000	-28,6	255.000	13,87	0,0
Lamivudin/Abacavir (HIV)	Kivexa	342.000	7,6	4.906.000	14,36	0,0
Tenofovir/Emtricitabin (HIV)	Truvada	629.000	1,4	15.220.000	24,21	0,0
Zidovudin, Lamivudin, Navirapin (HIV)	Trizivir	9.000	-24,9	203.000	22,90	0,0
Emtricitabin, Lamidvudin, Efavirenz (HIV)	Atripla	107.000	-11,9	7.309.000	68,17	0,1
Emtricitabin, Tenofovir, Rilpivirin (HIV)	Eviplera	223.000	46,6	7.159.000	32,07	0,0
Emtricitabin, Tenofovir, Elvitegravir (HIV)	Stribild	60.000	>1.000,0	2.373.000	39,62	-15,0
Lopinavir (HIV)	Kaletra	48.000	-37,8	797.000	16,52	0,0
Lamivudin, Abacavir, Dolutegravir (HIV)	Triumeq	3.000	-	76.000	28,07	-
Raltegravir (HIV)	Isentress	209.000	1,0	5.795.000	27,80	-3,6
Maraviroc (HIV)	Celsentri	19.000	1,7	681.000	35,36	-1,7
Dolutegravir (HIV)	Tivicay	110.000	-	2.601.000	23,64	-
Daclatasvir (Hepatitis)	Daklinza	13.000	-	4.857.000	379,12	-
Sofosbuvir (Hepatitis)	Sovaldi	88.000	-	50.424.000	573,70	-
Summe		**4.646.000**	**3,0**	**146.318.000**	**31,49**	**67,5**

Tab. 4.5.10: Verordnungen von Virostatika, 2014

Einsparpotential

Bei den Virostatika wurde beispielhaft für die Herpestherapie, wo Generika zur Verfügung stehen, ein Einsparpotential basierend auf der Wahl des günstigsten Präparates berechnet.
Die Influenza-Therapie mit z.B. Oseltamivir ist hinsichtlich Nutzen-Risiko-Verhältnis und therapeutischer Effektivität zu hinterfragen, weshalb eine Variante ohne Erstattung berechnet wurde, wodurch ein Einsparpotential von bis zu 58.000€ errechnet werden kann.
In der Therapie der Hepatitis C könnten durch politische Maßnahmen zur Verhinderung der Spekulation mit Arzneimitteln auf Kosten öffentlicher Einrichtungen Einsparungen in mittleren zweistelligen Millionenbereich erzielt werden.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Aciclovir	2.311.000	172.000	238.000	10,32	Preisgünstigstes Präparat
Ribavirin	2.235.000	103.000	5.000	0,22	
Valaciclovir	1.573.000	631.000	73.000	4,65	
Lamivudin	307.000	38.000	318.000	103,61	
Nevirapin	583.000	59.000	673.000	115,47	
Summe	**146.318.000**	**4.646.000**	**1.307.000**	**0,89**	

Tab. 4.5.11: Einsparpotential bei Virostatika ohne Ersetzungen, 2014

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Aciclovir	2.311.000	172.000	238.000	10,32	Preisgünstigstes Präparat
Ribavirin	2.235.000	103.000	5.000	0,22	
Valaciclovir	1.573.000	631.000	73.000	4,65	
Lamivudin	307.000	38.000	318.000	103,61	
Nevirapin	583.000	59.000	673.000	115,47	
Oseltamivir	58.000	10.000	58.000	100,00	Keine Erstattung
Summe	**146.318.000**	**4.646.000**	**1.366.000**	**0,93**	

Tab. 4.5.12: Einsparpotential bei Virostatika mit Ersetzungen, 2014

Referenzen

1. Altiner A, Brockmann S, Sielk M, Wilm S, Wegscheider K, Abholz HH: Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 638-644.
2. Bell-Syer SEM, Hart R, Crawford F, Torgerson DI, Tyrell W, Russell J: Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1 2006.
3. Rendi-Wagner P, Bundesministerium für Gesundheit (BMG): AURES 2014, Resistenzbericht Österreich; Antibiotikaresistenz und Verbrauch antimikrobieller Substanzen in Österreich, abgerufen von www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments /9/2/1/CH1318/CMS1416214760260/ aures_2014.pdf
4. Cooper NI, Sutton AI, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG: Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systernatic review and meta-analaysis of randomised controlled trials. Brit Med J 2003; 326; 1235-1240.
5. Cunha BA: New uses for older antibiotics: nitrofurantoin, amikacin, colistin, polymyxin B, doxycycline, and minocycline revisited. Med Clin North Am 2006, 90: 1089- 107.
6. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG): Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion - Stand September 2015. AWMF-Register-Nr.: 055-001, Klassifikation: S2k; abgerufen von www.daignet.de.
7. Deutsche Gesellschaft für Urologie: interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten, AWMF-Register-Nr. 043/044, 2010/2017, abgerufen von: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044k_S3_ Harnwegs-infektionen 2017-05.pdf
8. Carolyn J. Hildreth, MD; Alison E. Burke, MA; Richard M. Glass, MD, Inappropriate Use of Antibiotics, JAMA. 2009;302(7):816.
9. DHSS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. December 1, 2009; 1-161. abgerufen von www.aidsinfo.nih.gov
10. GERMAP 2015 - Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Vererinärmedizin in Deutschland. Herausgegeben von BVL/PEG/Infektiologie Freiburg, abgerufen von www.p-e-g.org
11. Werner RN, Nikkels AF, Marinović B, Schäfer M, Czarnecka-Operacz M, Agius AM, Bata-Csörgő Z, Breuer J, Girolomoni G, Gross GE, Langan S, Lapid-Gortzak R, Lesser TH, Pleyer U, Sellner J, Verjans GM, Wutzler P, Dressler C, Erdmann R, Rosumeck S, Nast A.; European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster - guided by the European

Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Jan;31(1):20-29.
12. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Dalhoff K, Gatermann S, Kolditz M, Krüger S, Lorenz J, Pletz M, de Roux A, Schaaf B, Schaberg T, Schütte H, Welte T.: Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention - Update 2016; Pneumologie. 2016 Mar;70(3):151-200.
13. Hof H : Vaginale Candidose. Gynäkologe 2006, 39: 206-213.
14. Hurst M, Faulds D: Lopinavir. Drugs 2000; 60: 1371-1379.
15. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ.: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 10;(4):CD008965.
16. Kern WV, Dettenkofer M: Nosokomiale Infektionen: Herausforderung MRSA und CDAD. Internist 2009; 50: 691-703.
17. Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C. et al.: Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014 Sep 13;384(9947):1005-70.
18. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H: Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2007; 369: 482-490.
19. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d`Arminio Monforte A, Knysz B, Dietrich M, Phillips AN, Lundgren JD; EuroSIDA study group: Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. Lancet 2003; 362: 22-29.
20. Reinel D, Plettenberg A, Seebacher C, Abeck D, Brasch I, Cornely O, Effendy I, Ginter- Hanselmayer G, Haake N, Hamm G, Hipler UC, Hof H, Korting HG, Mayser P, Ruhnke M, Schlacke KH, Tietz HI: Orale Candidiasis - Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6: 593-597.
21. Ruhe JJ, Menon A : Tetracyclines as an oral treatment option for patients with community onset skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2007, 51: 3298-3303.
22. Sahm DP, Iohnes ME, Hickey ML, Diakun DR, Mani SV, Thornsberry C: Resistance surveillance of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis isolated in Asia and Europe 1997-1998. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 457-466.
23. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou I, Mazzei T, Gualco L, Marchese A: The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2009; 34: 407-413.
24. Simkol, Csilek A, Karászi J, Lorincz J: Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. Infection 36: 194-206. Wien Klin Wochenschr 120/1–2: 54–60, Springer-Verlag 2008
25. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420, J World Health Organization. Stop TB Dept. ISBN 978 92 4 154783 3
26. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES), Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene Wien, Nationale Referenzzentrale für Tuberkulose, Jahresbericht 2015, abgerufen von www.ages.at
27. Bundesministerium für Gesundheit: Tuberkulose Fallzahlen in Österreich rückläufig; Pressemitteilung vom 24.03.2011, OTS0195 5 CI 0237 BGF0002, abgerufen von www.bmg.gv.at
28. Emergencies preparedness, response: Pandemic (H1N1) 2009, abgerufen von www.who.int/ csr/disease/swineflu/en/
29. M. Cornberg, U. Protzer, J. Petersen, H.Wedemeyer, T. Berg,W. Jilg, A. Erhardt, S.Wirth, C. Sarrazin, M. M. Dollinger, P. Schirmacher, K. Dathe, I. B. Kopp, S. Zeuzem,W. H. Gerlich, M. P. Manns Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion, Z Gastroenterol 2011; 49: 871–930
30. Sarrazin C, Berg T et al: Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion, Update der S3 Leitlinie, Z Gastroenterol 2010; 48: 289–351 021/012, Addendum zur Hepatitis C Leitlinie vom 18.2.2015, abgerufen von www.awmf.org.
31. Heinz KX, Aberle J, Aberle St et al: Virusepidemilogische Information Nr. 02/15 und 03/14. Department f. Virologie d. Med. Universität Wien, abgerufen von www.virologie.meduniwien.ac.at/
32. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O, Biehl L, Cornely OA. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2015 Sep;94(9):1441-50.
33. Thoden J, Potthoff A, Bogner JR, Brockmeyer NH, Esser S, Grabmeier-Pfistershammer K, Haas B, Hahn K, Härter G, Hartmann M, Herzmann C, Hutterer J, Jordan AR, Lange C, Mauss S, Meyer-Olson D, Mosthaf F, Oette M, Reuter S, Rieger A, Rosenkranz T, Ruhnke M, Schaaf B, Schwarze S, Stellbrink HJ, Stocker H, Stoehr A, Stoll M, Träder C, Vogel M, Wagner D, Wyen C, Hoffmann C; Deutsche AIDS Gesellschaft; Österreichische AIDS-Gesellschaft.: Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/ÖAG) (AWMF 055/066). Infection. 2013 Sep;41 Suppl 2: S91-115
34. Patel R et al: 2014 UK national guideline for the management of anogenital herpes. Int J STD AIDS 26:763, 2015
35. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 64:1, 2015
36. ACOG Committee on Practice Bulletins: ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy. Obstet Gynecol 109:1489, 2007
37. Gentile G, Andreoni M, Antonelli G, Sarmati L.: Screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy for Hepatitis B virus reactivation in patients with haematological malignancies and patients who underwent haematological stem cell transplantation: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2017 Jun 28. pii: S1198-743X(17)30348-8.
38. European Association for Study of Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014 Feb;60(2):392-420.
39. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. European Association For The Study Of The Liver. J Hepatol. 2012 Jul;57(1):167-85.
40. Ohishi W, Chayama K.: Treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. Hepatol Res. 2012 Mar;42(3):219-25.
41. Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger MM, Hinrichsen H, Hofer H, Hüppe D, Manns MP, Mauss S, Petersen J, Simon KG, van Thiel I, Wedemeyer H, Zeuzem S.: S3 guideline hepatitis C addendum. Z Gastroenterol. 2015 Apr;53(4):320-34
42. Pol S, Vallet-Pichard A, Corouge M. Treatment of hepatitis C virus genotype 3-infection, Liver Int. 2014 Feb;34 Suppl 1:18-23.

43. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ.Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013 May 16;368(20):1878-87.
44. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; AI444040 Study Group: Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21.
45. Hill A, Khoo S, Fortunak J, Simmons B, Ford N. Minimum costs for producing hepatitis C direct-acting antivirals for use in large-scale treatment access programs in developing countries. Clin Infect Dis. 2014 Apr;58(7):928-36.
46. Arzneitelegramm: Finanzielle Spekultaionen behindern Versorgung mit Arzneimitteln. Strategien der Industrie am Beispiel Gilead und Sofosbuvir, a-t 2016; 47: 79-80
47. Roy V, King L.: Betting on hepatitis C: how financial speculation in drug development influences access to medicines. BMJ. 2016 Jul 27;354: i3718.
48. Der Arzneimittelbrief: die 700€-Tablette, AMB 2015, 49
49. 't Hoen EF. Indian hepatitis C drug patent decision shakes public health community, Lancet. 2016 Jun 4;387(10035):2272-3
50. Arzeitelegramm: Sofobusvir gegen chronische Hepatitis C, a-t 4/2014
51. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; AI444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21.
52. Kmietowicz Z. Roche should be sued to release data on Oseltamivir, says Cochrane leader. BMJ. 2012 Nov 12;345: e7658.
53. Kmietowicz Z.: Choice of Oseltamivir in 2009 flu pandemic was "worrying," says MP. BMJ. 2013 May 23;346: f3371.
54. Doshi P, Heneghan C, Jefferson T.: Oseltamivir for influenza. Lancet. 2015 Sep 19;386(9999):1134-5.
55. Joanna Dobson, Richard J Whitley, Stuart Pocock, Arnold S Monto: Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials: Oseltamivir for influenza.
56. Jones M, Hama R, Del Mar C.: Oseltamivir for influenza.Lancet. 2000 May 27;355(9218):1845-50.
57. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Jefferson T. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. Health Technol Assess. 2016 May;20(42):1-242.
58. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, Rode A, Kinnersley N, Ward P.: Efficacy and safety of Oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 10;(4):CD008965.
59. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ.: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 10;2014(4):CD008965
60. Arzneitelegramm: Zweifel an den Daten zu Oseltamivir, a-t 2010; 41: 4, 13-4
61. Arzneitelegramm: Japan: Oseltamivir nicht mehr für Tennager, a-t 2007, 38:40.
62. Arzneitelegramm: Oseltamivir: Nutzen des Neuraminidasehemmers weiter unklar, a-t 2012: 43:17-8
63. Handlungsleitlinie Atemwegsinfektionen, aus: Empfehlungen zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen und der ambulant erworbenen Pneumonie (3. Auflage) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Band 40, Sonderheft 1, Januar 2013, abgerufen von www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF_Kurzversion/Atemwegsinfektionen_k.pdf
64. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.: Rhinosinusitis S2k-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012, abgerufen von www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-049_und_053-012l_S2k_Rhinosinusitis_2017-12.pdf

4.6. Blut

In diesem Kapitel werden Gerinnungshemmer, hämatologische Wachstumsfaktoren, Eisen, Vitamin B_{12} und Folsäure sowie Humanalbumin behandelt.

4.6.1. Blutgerinnung

Gerinnungshemmer werden in der Primär- und Sekundärprophylaxe von Thrombosen, Embolien und Gefäßerkrankungen eingesetzt, wobei hinsichtlich der Häufigkeit der koronaren Herzkrankheit eine besondere Bedeutung zukommt. Hinsichtlich der Wirkung auf die beiden Hauptelemente des Gerinnungssystems (Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten) werden sie in Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer unterteilt, die Antikoagulantien weiter grob in Vitamin-K-Antagonisten, Heparine, direkte orale Antikoagulantien sowie weitere Substanzen, die Sonderindikationen vorbehalten sind.

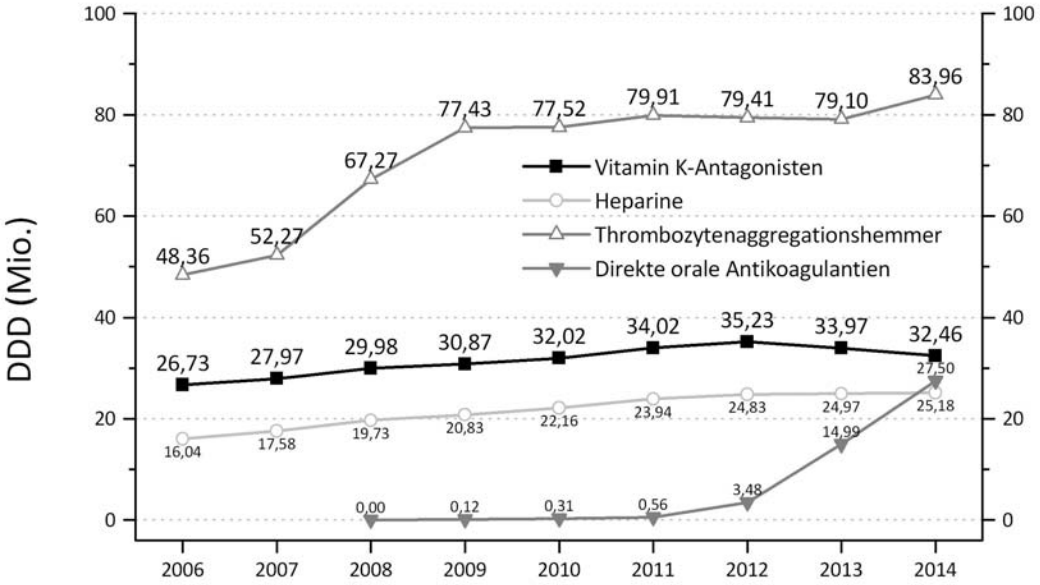

Abb. 4.6.1: Verordnung von Gerinnungshemmern.

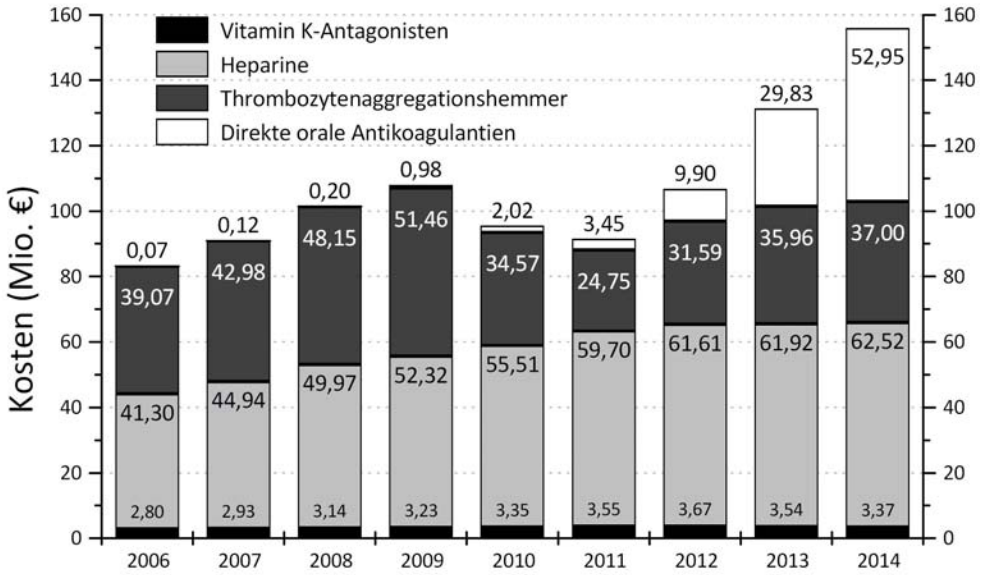

Abb. 4.6.2: Kosten von Gerinnungshemmern.

In der Kommunikation mit Patienten wird vielfach der irreführende Begriff „Blutverdünner“ (aus dem Amerikanischen: „*Blood-Thinner*“) anstatt „Gerinnungshemmer“ gebraucht; Blutverdünnung (Hämodilution) bezeichnet die Herabsetzung des Hämatokrits durch Infusion großer Volumenmengen an kristalloiden Lösungen oder Fresh Frozen Plasma z.B. zum Ausgleich von Blutverlusten oder Vermeidung von Bluttransfusionen bei großen Operationen und bei extrakorporaler Zirkulation (Herz-Lungen-Maschine).

Heparin und fraktionierte Heparine

Heparin wird aus Schweinedarmmukosa extrahiert; hier war es zu Kontaminationen mit übersulfatiertem Chondroitinsulfat gekommen (es ist davon auszugehen, dass der Heparin-Rohstoff mit Chondroitinsulfat gestreckt wurde)[71,72]. Vor dem BSE-Skandal wurde Heparin auch aus Rinderlunge extrahiert[73]. Die Wirkung von Heparinen beruht in der Hemmung mehrerer Gerinnungsfaktoren, hauptsächlich jedoch des Faktors Xa, weshalb die Dosierungseinheiten auf die Faktor X- Wirkung normiert sind. Die Therapie mit unfraktioniertem Heparin ist außerhalb des stationären (und hier wiederum des *Intensive*- und *Intermediate-Care* Bereiches) unüblich. Niedermolekulare (fraktionierte) Heparine (low-molecular-weight-Heparine, LMWH) werden durch enzymatische Spaltung aus Heparin gewonnen. Der Vorteil von LMWH liegt in der längeren Halbwertszeit, die die einmal tägliche subcutane Gabe durch den Patienten selbst ermöglicht, sowie in der geringeren Nebenwirkungsrate. Heparininduzierte Thrombopenien treten jedoch – wenngleich seltener – auch unter LMWH auf[19,41]. Die wichtigsten Indikationen sind die Thromboseprophylaxe bei Immobilisierung[21,40], sowie die Initialtherapie oberflächlicher und tiefer Beinvenenthrombosen[14,16,18], bei koronarer Herzkrankheit und nach Herzinfarkt sind sie von untergeordneter Bedeutung[9,33].
Der Unterschied zwischen den einzelnen Substanzen ist als marginal anzusehen[18,31]. Die Anwendung soll (außer in besonderen Fällen wie z.B. in der Schwangerschaft) auf eine Zeitdauer von 3 Monaten beschränkt bleiben, das es ansonsten zu Osteoporose kommen kann – für die Langzeit-Antikoagulation stehen Vitamin-K-Antagonisten und direkte orale Antikoagulantien zur Verfügung. Enoxaparin findet sich 2014 an der 3. Stelle der umsatzstärksten Präparate in Österreich.

Heparinoide

Heparinoide eignen sich in der Therapie schwerer Gerinnungsstörungen und werden außerhalb von Krankenanstalten kaum verordnet.
Rekombinantes Hirudin (Lepirudin, Desirudin) sowie das Heparinoid Danaparoid[44] sind als Ersatz für Heparin bei Auftreten der lebensbedrohlichen heparininduzierten Thrombopenie (HIT II) geeignet, die Kreuzreaktivität von Danaparoid bei HIT II wird mit bis zu 28% angegeben[42], weshalb eine in-vitro-Testung vor Gabe erforderlich ist. Das Heparinoid Bivalirudin ist zur Gerinnungshemmung bei PCI (perkutaner Koronarintervention) zugelassen.
Das synthetische Pentasaccharid Fondaparinux verstärkt die hemmende Wirkung von Antithrombin auf Thrombin. Es ist zur Therapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien zugelassen.

Vitamin-K-Antagonisten

Vitamin K-Antagonisten (Cumarine, auch: „Coumarine“) hemmen die Bildung von Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X und weiteren). Sie können oral und über unbegrenzte Zeit verabreicht werden. Die therapeutische Breite ist gering und erfordert ein therapeutisches Drug Monitoring über die Bestimmung eines Gerinnungswertes (INR-Wert). Das Interaktionspotential ist hoch. Cumarine eignen sich in der Prophylaxe von Thromboembolien venösen Ursprungs (Stasethromben, Vorhofflimmern)[30,42] und sind erste Wahl in der

Thromboseprophylaxe bei Implantaten im Kreislauf (Schrittmacherelektroden, mechanische Herzklappen, Gefäßinterponate). In der Sekundärprophylaxe des Herzinfarktes sind Thrombozytenaggregationshemmer sicherer[1,27]. In Österreich sind Phenprocoumon und Acenocoumarol registriert, die sich hauptsächlich durch die Wirkdauer unterscheiden; Warfarin ist nicht registriert. Bei Überdosierung steht Vitamin K als Antidot zur Verfügung, wobei die Nachsynthese der Gerinnungsfaktoren zeitverzögert einsetzt. Im Akutfall können auch Gerinnungsfaktoren substituiert werden.

Direkte (Neue) orale Antikoagulatien (DOAKs)

Bei den sog. neuen oralen Antikoagulantien handelt es sich um Substanzen, die einzelne Gerinnungsfaktoren direkt hemmen; die Bezeichnung „direkte orale Antikoagulantien" erscheint daher zutreffender. Im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten ist eine Therapie mit den direkten oralen Antikoagulantien mit höheren Arneimittelkosten verbunden. Rivaroxaban und Apixaban hemmen den aktivierten Faktor X (X_a), Dabigatran und Argatroban den Faktor II_a (der erste verfügbare orale Faktor II_a-Hemmer, Ximelagatran, wurde 2006 wegen des Auftretens von Leberschäden vom Markt genommen).
Allen DOAKs ist gemeinsam, dass 2014 noch relativ wenig klinische Erfahrung und auch tlw. kein therapeutic drug monitoring verfügbar ist. Im Gegensatz zu Cumarinen und Heparinen stand zunächst auch kein Antidot für den Fall schwerer Blutungen zur Verfügung[36]; seit 2014 ist ein Antikörper gegen Dabigatran verfügbar, wobei noch keine Daten hinsichtlich Effektes auf den klinischen Verlauf vorliegen[56].
Dabigatran ist seit 2008 zur Prophylaxe von Thromboembolien nach Hüft- und Kniegelenksersatz zugelassen, seit 2011 auch bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und seit 2014 auch zur Akuttherapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien sowie zur anschließenden Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien[49,57]. Die Substanz wurde mit dem in Österreich nicht registrierten Warfarin verglichen (RE-LY Studie)[74], Daten aus Vergleichsstudien mit Phenprocoumon und Acenocoumarol liegen nicht vor. In ein Korrektur-Publikationen zur RE-LY-Studie mussten in beiden Gruppen zusätzliche Todesfälle durch Blutungen und Herzinfarkte eingeräumt werden[52,54]. Früh kam es unter Dabigatran zu einer Häufung von Todesfällen durch Blutungen (256 bis November 2011), wobei der Hersteller ursprünglich nur 50 einräumte[34,35,37], eine Sicherheitswarnung zur besonderen Beachtung der Nierenfunktion erging[23], bei schwerer Niereninsuffizienz ist Dabigatran kontraindiziert. Für ältere Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor. Ein möglicher Vorteil könnte sich für Patienten mit hohem Insult- und/oder Blutungsrisiko ergeben, bei denen sich die INR-Einstellung unter Vitamin-K-Antagonisten schwierig gestaltet[49]. Zur Gerinnungshemmung nach Implantation von biomechanischen Herzklappen ist Dabigatran ungeeignet[12,29,63], es sind tödliche Fälle von Thrombosen bei Herzklappen unter Dabigatran-Therapie beschrieben. worden.
Apixaban wurde 2011 zur Thromboembolieprophylaxe nach Knie- und Hüftgelenksersatz zugelassen, seit 2013 auch bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern[48] (in den ESC-Guidelines zu Vorhofflimmern wurde es bereits empfohlen, noch ehe die Zulassung für diese Indikation erfolgt war); seit 2014 ist Apixaban auch zur Akuttherapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien sowie zur anschließenden Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien[57] zugelassen. Im Gegensatz zu Dabigatran und Rivaroxaban kommt es unter Apixaban nicht vermehrt zu Magen-Darm-Blutungen und anders als unter Dabigatran nicht zu vermehrten Herzinfarkten im Vergleich zu Warfarin; Vergleiche zu Acenocoumarol und Phenprocoumon liegen auch hier nicht vor. Apixaban wird von den Autoren des Arzneitelegramms als beste Alternative zu Cumarinen angesehen, wenn unter Cumarinen nachweislich keine gute INR-Einstellung gelingt, regelmäßige INR-Kontrollen nicht möglich sind oder spezifische Kontraindikationen oder Interaktionsrisiken für Cumarine vorliegen[48-50,56].

Rivaroxaban wurde als erster Faktor X_a-Hemmer 2008 zur Thromboembolieprophylaxe bei Erwachsenen nach elektivem Hüft- oder Kniegelenksersatz zugelassen, wobei in Studien im Vergleich zu Enoxaparin Blutungskomplikationen etwas häufiger auftraten[50], die Zulassung wurde um Schlaganfallprophylaxe bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern und 2013 um die Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach akutem Koronarsyndrom mit erhöhten kardialen Biomarkern, auch in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern erweitert[57]. In dieser Indikation sind Blutungen unter Rivaroxaban häufiger als unter anderen Antikoagulantien/Thrombozytenaggregationshemmern, ebenso Schlaganfälle und schwere Leberschäden. Auch wurden vermehrt Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und Agranulozytose unter Rivaroxaban gemeldet[55].
Die FDA hat schwerwiegende Mängel bei der Qualität und Vollständigkeit der Daten festgestellt und die Zulassung für das akute Koronarsyndrom bereits mehrfach verweigert[57].
In der Antikoagulantientherapie bei Vorhofflimmern empfehlen europäische Fachgesellschaften mit Stand 2013 DOAKs als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten in erster Linie für Patienten, bei denen keine gute INR-Einstellung gelingt oder eine Einstellung nicht zu erwarten ist[59-61]; dabei werden besondere Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen empfohlen (z.B. in der *EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*)[59].

Thrombozytenaggregationshemmer

Niedrigdosierte Acetylsalizylsäure (75-100mg) ist Mittel der Wahl in der Sekundärprophylaxe von Herzinfarkt und Schlaganfall[1], die Rolle in der Primärprophylaxe wird kontroversiell diskutiert[46]. Die niedrigen Verordnungszahlen auf Kosten der Sozialversicherungsträger sind darauf zurückzuführen, dass der Preis der Präparate unter der Rezeptgebühr liegt.
Der ADP-Antagonist Clopidogrel wird alleine oder in Kombination mit ASS (*dual anti platelet therapy, DAPT*) angewendet. Die Kombination hat sich in der Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse nicht bewährt, da sich das Blutungsrisiko als zu hoch erwies[46,3,4,39]. Bei Vorhofflimmern erwies sich diese Kombination ebenfalls als ineffizient[25]. Vorteile ergeben sich beim Hochrisikopatienten für vaskuläre Ereignisse (insbes. TIA und Schlaganfall)[2,7] und insbesondere in der Nachsorge nach perkutaner koronarer Intervention (PCI)[20,22]. Es eignet sich auch als ASS-Ersatz bei ASS-Unverträglichkeit oder Therapieversagen unter ASS.
Es wurde eine erhöhte Rate von Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clopidogrel und Protonenpumpenhemmern beschrieben[15,17].
Seit 2009 sind Generika verfügbar, wodurch die Preise gesunken sind und sich die Kosteneffektivität der Therapie deutlich verbesserte. Es ist aber noch ein deutliches Einsparpotential vorhanden.
Unter Prasugrel kam es zu häufigerem Auftreten von Hirnblutungen, aber auch zu schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen, von der Anwendung als Alternative zu Clopidogrel beim akuten Koronarsyndrom oder nach perkutaner coronarer Intervention wurde 2014 noch abgeraten[32,47].
Die Kombination von ASS und Dipyridamol (Asasantin) scheint bei Patienten mit Atherosklerose keine Reduktion vaskulär bedingter Todesfälle zu bewirken, lediglich das Risiko weiterer Events wird reduziert[6,45]. Ein Nutzen scheint nur bei Patienten nach Hirnblutung gegeben[8].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Vitamin-K-Antagonisten						
Phenprocoumon	Marcoumar	24.700.000	-3,4	2.471.000	0,10	0,0
	Phenprocoumon "Ratiopharm"	1.232.000	-7,7	115.000	0,09	0,0
Acenocoumarol	Sintrom	6.530.000	-7,4	788.000	0,12	0,0
Heparine, Heparinoide						
Certoparin	Sandoparin	47.000	-13,2	137.000	2,93	-0,1
Heparin	Heparin "Gilvasan"	7.000	54,6	21.000	2,99	-7,2
Dalteparin	Fragmin	4.150.000	4,2	10.318.000	2,49	0,8
Enoxaparin	Lovenox	20.074.000	1,0	49.248.000	2,45	0,1
Nadroparin	Fraxiparin	127.000	-9,8	403.000	3,17	-0,1
Danaparoid	Orgaran	2.000	37,1	106.000	43,37	0,0
Bemiparin	Ivor	725.000	-15,2	2.136.000	2,95	0,0
	Ivorat	49.000	-14,4	151.000	3,07	0,0
Thrombozytenaggregationshemmer						
Clopidogrel	Plavix	9.910.000	-1,0	7.356.000	0,74	0,0
	Clopidogrel "Genericon"	5.856.000	-0,4	3.512.000	0,60	0,0
	Clopidogrel "Ratiopharm"	1.657.000	-4,4	932.000	0,56	0,0
	Clopidogrel "Sandoz"	1.425.000	6,2	853.000	0,60	0,0
	Clopidogrel "Actavis"	1.323.000	8,8	725.000	0,55	-0,2
	Clopidogrel "Plus Pharma"	1.237.000	51,1	675.000	0,55	-1,4
	Clogrelhexal	964.000	-13,4	577.000	0,60	0,0
	Clopidogrel "1A Pharma"	845.000	16,3	468.000	0,55	0,1
	Clopidogrel "Stada"	710.000	20,8	388.000	0,55	-1,3
	Clopidogrel "Krka"	481.000	7,1	271.000	0,56	0,6
	Clopidogrel "G.L."	335.000	17,1	182.000	0,54	-0,4
	Aclop	61.000	-32,2	36.000	0,59	0,0
	Clopidogrel "Accord"	26.000	-	13.000	0,52	-
	Clopidogrel "Teva"	18.000	-	10.000	0,54	-
	Clopidogrel "Ranbaxy"	17.000	-	10.000	0,56	-
Ticlopidin	Thrombodine	18.000	-17,9	29.000	1,58	0,3
ASS	Thrombo Ass	47.154.000	9,8	1.745.000	0,04	0,0
(Acetylsalizylsäure)	Herzschutz Ass	4.285.000	6,2	101.000	0,02	-0,1
	Thrombostad	1.163.000	4,8	27.000	0,02	-0,1
	Ass "Hexal"	1.053.000	15,3	24.000	0,02	0,0
	Aspirin Protect	5.000	-2,2	1.000	0,18	3,2
Iloprost	Ventavis	3.000	2,9	720.000	277,37	0,1
Treprostinil	Remodulin	5.000	6,3	10.954.000	2.118,44	-3,4
Prasugrel	Efient	1.153.000	4,00	2.710.000	2,35	-0,10
Ticagrelor	Brilique	1.300.000	10,4	3.811.000	2,93	0,1
Dipyridamol	Asasantin	2.976.000	-15,8	841.000	0,28	0,0
Dabigatran	Pradaxa	4.800.000	33,0	13.435.000	2,80	-1,9
Rivaroxaban	Xarelto	22.300.000	96,4	36.488.000	1,64	-2,0
Apixaban	Eliquis	398.000	>1.000,0	2.645.000	6,64	-5,5
Fondaparinux	Arixtra	52.000	-1,7	353.000	6,82	-2,0
Summe		**169.182.000**	**10,50**	**156.226.000**	**0,92**	**7,30**

Tab. 4.6.1: Verordnungen von Gerinnungshemmern, 2014

Einsparpotential

Ein großes Einsparpotential entfällt auf das bevorzugte Verwenden des jeweils günstigsten Präparates bei Clopidogrel und ASS. Ein weiteres Einsparpotential wäre durch Ersetzen der direkten Faktorantagonisten Dabigatran, Apixaban und Fondaparinux durch das preisgünstigere Rivaroxaban zu erzielen. Das Ersetzen der verschiedenen fraktionierten Heparine durch die preisgünstigste Substanz birgt dagegen nur ein geringes Einsparpotential, gleiches gilt für das Ersetzen des nur in geringeren Mengen verordneten Ticlopidins durch Clopidogrel.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Clopidogrel	16.009.000	24.868.000	2.829.000	17,67	Preisgünstigstes Präparat
ASS	1.897.000	53.663.000	331.000	17,44	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**156.226.000**	**169.182.000**	**3.160.000**	**2,02**	

Tab. 4.6.2: Einsparpotential bei ausgewählten Gerinnungshemmern ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Dalteparin	10.318.000	4.150.000	109.000	1,06	
Nadroparin	403.000	127.000	90.000	22,47	Ersetzen durch Enoxaparin
Bemiparin	2.287.000	774.000	382.000	16,71	
Clopidogrel	16.009.000	24.868.000	2.829.000	17,67	Preisgünstigstes Präparat
Ticlopidin	29.000	18.000	19.000	66,49	Ersetzen durch Clopidogrel
ASS	1.897.000	53.663.000	331.000	17,44	Preisgünstigstes Präparat
Dabigatran	13.435.000	4.800.000	5.563.000	41,40	
Apixaban	2.645.000	398.000	1.992.000	75,32	Ersetzen durch Rivaroxaban
Fondaparinux	353.000	52.000	268.000	75,96	
Summe	**156.226.000**	**169.182.000**	**11.584.000**	**7,41**	

Tab. 4.6.3: Einsparpotential bei Gerinnungshemmern mit Ersetzungen

4.6.2. Antihämorrhagika

Antimämorrhagika werden eingesetzt zur Therapie angeborener Gerinnungsstörungen sowie zur Antagonisierung der Wirkung von Gerinnungshemmern wie Heparin und Vitamin-K-Antagonisten; weitere Indikationen sind die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen infolge gesteigerter Fibrinolyse oder Fibrinogenolyse sowie die Therapie weiterer seltener Erkrankungen (z.B. Hereditäres angioneurotisches Ödem).
Vitamin K (Phytomenadion) ist indiziert bei Blutungen oder bei Blutungsgefahr bedingt durch Überdosierung von Vitamin-K-Antagonisten (hierzu zählt auch die akzidentelle Aufnahme von Rodentiziden), aber auch andere (seltene) K-Hypovitaminosen (z.B. bei Verschlussikterus, Leber- und Darm-Affektionen, langdauernder Behandlung mit Antibiotika, Sulfonamiden oder Salizylsäurederivaten); ebenso kann Vitamin K bei Mangel an Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X) eingesetzt werden, nicht jedoch zur Antagonisierung von direkten Antikoagulantien[65,66].
Bei Hämophilie („Bluterkrankheit“) wird der fehlende Gerinnungsfaktor (bei Typ A der Faktor VIII, bei Typ B der Faktor IX) regelmäßig intravenös infundiert[62].
Tranexamsäure ist zugelassen zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen aufgrund einer lokalen oder generalisierten Hyperfibrinolyse, wie z. B. Menorrhagie und Metrorrhagie, gastrointestinale Blutungen, Blutungen bei Harnwegserkrankungen, nach Prostataoperationen oder Operationen am Harntrakt, Hals-, Nasen- Ohrenoperationen, gynäkologische Operationen oder geburtshilfliche Blutungen, Operationen am Thorax und Bauchraum sowie andere größere chirurgische Eingriffe wie z. B. kardiovaskuläre Operationen und Blutungen unter fibrinolytischer Therapie[63,64]. Eltrombopag und Romiplostim sind zugelassen zur Therapie chronischer immunthrombozytopenischer Purpura (ITP), Eltrombopag zusätzlich auch bei weiteren Thrombozytopenien (bei Hepatitis C, bei aplastischer Anämie)[68-70].

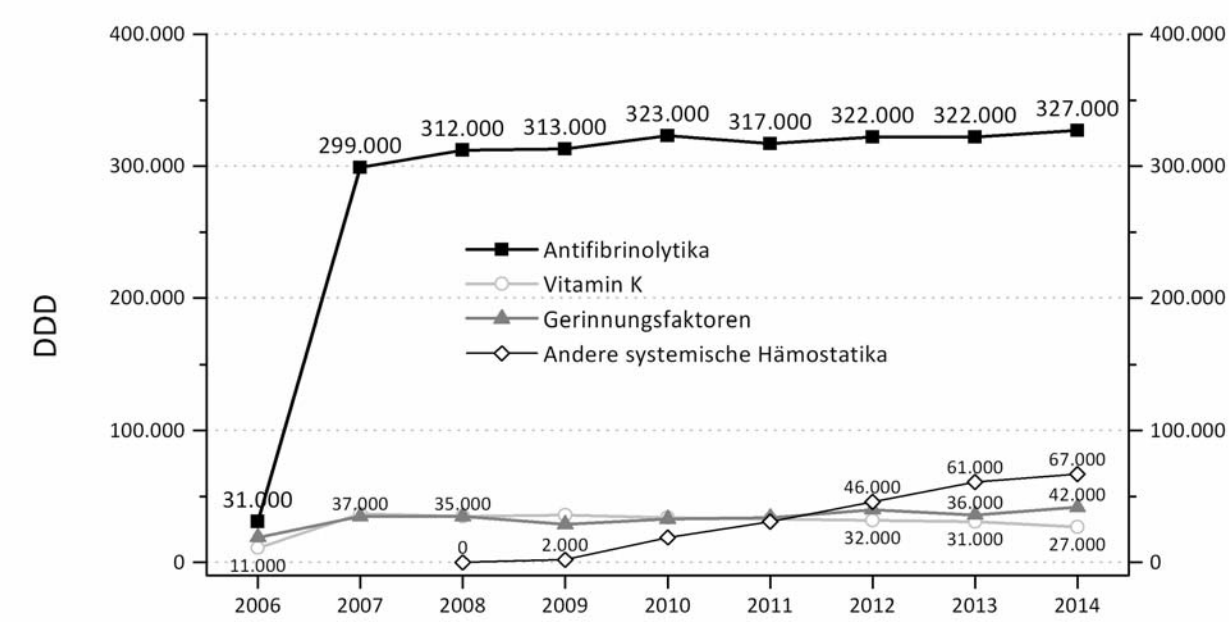

Abb. 4.6.3: Verordnungen von Antihämorrhagika.

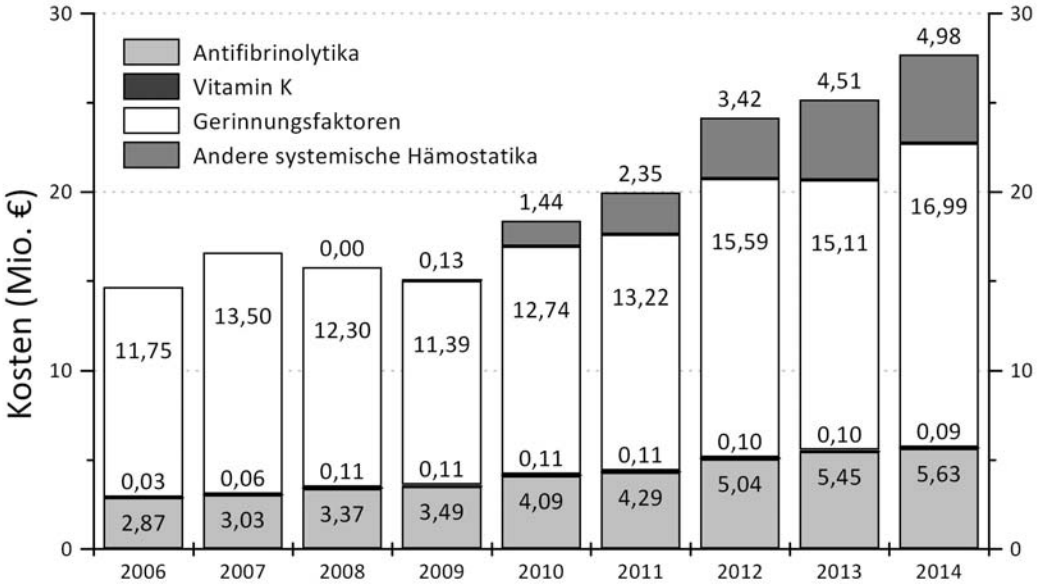

Abb. 4.6.4: Kosten von Antihämorrhagika

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Tranexamsäure	Cyklokapron	301.000	1,6	695.000	2,31	0,3
Alpha$_1$-Antitrypsin	Prolastin	27.000	3,4	4.932.000	184,41	0,0
Phytomenadion	Konakion "Roche"	27.000	-14,0	88.000	3,31	4,7
Faktor VIII	Novoeight	3.000	-	549.000	205,62	-
	Advate	12.000	3,3	4.770.000	409,36	-0,5
	Helixate Nexgen	8.000	18,1	3.172.000	381,62	-0,3
	Beriate	6.000	-11,0	1.816.000	306,68	5,5
	Kogenate "Bayer"	4.000	46,1	1.464.000	387,66	-0,4
	Octanate	2.000	-0,7	730.000	368,30	0,0
	Refacto	2.000	10,6	1.043.000	568,11	12,0
	Haemoctin "SDH"	1.000	46,4	259.000	333,65	-0,4
Faktor IX	Immunine	2.000	14,4	404.000	223,48	0,0
vWF+Faktor VIII	Immunate	1.000	6,1	410.000	314,41	0,1
Faktor IX	Benefix	2.000	22,1	447.000	298,02	-0,5
Romiplostim	Nplate	33.000	3,0	2.485.000	75,81	0,1
Eltrombopag	Revolade	34.000	19,1	2.499.000	72,47	-0,3
Summe		**463.000**	**3,0**	**27.699.000**	**59,80**	**6,8**

Tab. 4.6.4: Verordnungen von Antihämorrhagika und Fibrinolytika

Referenzen

1. Algra A, de Schryver EL, van Gijn J, Kappelle Lj, Koudstaal PI: Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. Cochrane Database Syst Rev 2001 (4): CD 001342.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelct therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Brit Med J 2002; 324: 71-86.
3. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators.: Clopidogrel and aspirin Versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006; 354: 1706-1717.
4. Bowry ADK, Brookhart MA, Choudhry NK: Meta-analysis of the effiacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared with antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. AM J Cardiol 2008; 101: 960-966.
5. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, Brueckmann M, Pogue J, Alings M, Amerena JV, Avezum A, Baumgartner I, Budaj AJ, Chen JH, Dans AL, Darius H, Di Pasquale G, Ferreira J, Flaker GC, Flather MD, Franzosi MG, Golitsyn SP, Halon DA, Heidbuchel H, Hohnloser SH, Huber K, Jansky P, Kamensky G, Keltai M, Kim SS, Lau CP, Le Heuzey JY, Lewis BS, Liu L, Nanas J, Omar R, Pais P, Pedersen KE, Piegas LS, Raev D, Smith PJ, Talajic M, Tan RS, Tanomsup S, Toivonen L, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Wang SQ, Duffy CO, Themeles E, Yusuf S: The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study; Circulation. 2013 Jul 16;128(3):237-43

6. De Schryver ELLM, Algra A, van Gijn MD: Cochrane Review: Dipyridamole for preventing major vascular events in patients with vascular disease. Stroke 34: 2072-2030.
7. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu I, Rupprecht HI; MATCH investigators: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 364: 331-337.
8. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 143: 1-13.
9. Bikelbooni JW, Anand SS, Maimberg K, Weitz M, Ginsberg IS, Yusuf S: Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. Lancet 2000; 355: 1936¬1942.
10. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RI, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W, RECORD1 Study Group: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008; 358: 2765-2775.
11. European Medicines Agency: European Medicines Agency recommends precautionary recall of batches of clopidogrel-containing medicines from Acino Pharma GmbH. Press Release 25 March 2010, abgerufen von www.ema.europa.eu/
12. FDA Drug Safety Communication: Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) should not be used in patients with mechanical prosthetic heart valves; Safety Announcement, 2012, abgerufen von fda.org
13. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AJ, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E.: Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. BMJ. 2012 Jun 14; 344:e3675
14. Grau E, Tenias IM, Real E, Medrano I, Perrer R, Pastor E, Selfa S: Home treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin: Long-term incidence of recurrent venous thromboembolism. Am J Hematol 2001; 67: 10-14.
15. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS: Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 2009; 301: 937-944.
16. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, Oclcelford PA, Brandjes DPM et al.: Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. N Engl J Med 1996; 334: 682-687.
17. Kwolt CS, Loke YK: Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 810-823.
18. Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J: Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. Arch Intern Med 1995; 155: 601-607.
19. Martel N, Lee J, Wells PS: Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood 2005; 106: 2710-2715.
20. Mehta SR, Yusuf S, Peters RIG, Bertrand ME, Lewis BL, Katarajan MK et al. for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients underoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. Lancet 2001; 358: 527-533.
21. Misinetti P, Laporte S, Darmon D Buchmüller A, Decousus H: Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general Surgery Br J Surg 2001; 88: 913-930.
22. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park SW, Yun SC, Lee SG, Rha SW, Seong IW, Jeong MH, Hur SH, Lee NH, Yoon J, Yang JY, Lee BK, Choi YJ, Chung WS, Lim DS, Cheong SS, Kim KS, Chae JK, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Jang JS, Park HS, Lee K.: Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. N Engl J Med 2010; 362: 1374-1382.
23. Schranz M: Information über die Bedeutung der Überprüfung der Nierenfunktion von Patienten, die mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelt werden; Mitteilung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit 2011, abgerufen von www.basg.at
24. Silber S, Borggrefe M, Hasenfuß G et al: Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI). Kardiologie 2010; 4: 84-92.
25. The ACTIVE Investigators: Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 2066-2078.
26. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without st-segment elevation. N Engl J Med 2001, 345: 494-502.
27. The Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators: Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med 2007, 357: 217-227.
28. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al.: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2008; 29: 2909-2945.
29. Van de Werf, F, Brueckman M, Connolly SJ, et al.: A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: the randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). Am Heart J 2012; 163:931-937
30. Van der Heijden IF, Hutten BA, Büller HR, Prins MH: Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism (Cochrane Revies) In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002.
31. White RH, Ginsberg IS: Low-molecular-weight heparins: are they all the same? Br J Hematol 2003; 121: 12-20.
32. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FI, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001-2015.
33. Zed PI, Tisdale IE, Borzak S: Low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary syndromes, Arch Intern Med 1999; 159: 1849-1857.
34. Chen BC, Viny AD, Garlich FM, Basciano P, Howland MA, Smith SW, Hoffman RS, Nelson LS.: Hemorrhagic complications associated with dabigatran use. Clin Toxicol (Phila). 2012 Nov; 50(9):854-7.
35. Anonym: Dabigatran: life-threatening bleeding. Prescrire Int. 2013 Feb;22(135):41-3.
36. Anonym: Bleeding with dabigatran, rivaroxaban, apixaban. No antidote, and little clinical experience. Prescrire Int. 2013 Jun;22(139):155-9.
37. Reuters: Boehringer says about 260 deaths related to Pradaxa Nov 12, 2011, Reuters Frankfurt.
38. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E., Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. BMJ. 2012 Jun 14;344:e3675.

39. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M, Brennan DM, Hacke W, Montalescot G, Steinhubl SR, Topol EJ; CHARISMA Investigators Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. Circulation. 2010 Jun 15;121(23):2575-83
40. Dranitsaris G, Jelincic V, Choe Y. Meta regression analysis to indirectly compare dalteparin to enoxaparin for the prevention of venous thromboembolic events following total hip replacement. Thromb J. 2011 Jan 27;9(1):
41. Bakchoul T, Greinacher A. Recent advances in the diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. Ther Adv Hematol. 2012 Aug;3(4):237-51.
42. Koster A, Meyer O, Hausmann H, Kuppe H, Hetzer R, Mertzlufft F. In vitro cross-reactivity of danaparoid sodium in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II undergoing cardiovascular surgery.
43. Keeling D, Davidson S, Watson H; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. Br J Haematol. 2006 May;133(3):259-69.
44. Ibbotson T, Perry CM. Danaparoid: a review of its use in thromboembolic and coagulation disorders. Drugs. 2002;62(15):2283-314.
45. De Schryver ELLM, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3.
46. Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1
47. Arzneitelegramm: Akutes Koronarsyndrom: Prasugrel statt Clopidogrel. Arzneitelegramm 2009; 40: 34-6;
48. Arzneitelegramm: Apixaban bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern, a-t 2013; 44: 3-4, 13
49. Arzneitelegramm: Dabigatran – überwiegt der Nutzen oder der Schaden?, a-t 2011; 42: 103-4
50. Arzneitelegramm: Neue Indikatonen für Faktor Xa-Hemmstoff Rivaroxaban, a-t 2012; 43: 2-4, 11-2
51. Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S.: Additional events in the RE-LY trial.N Engl J Med. 2014 Oct 9;371(15):1464-5.
52. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial.N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1875-6.
53. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013 Sep 26;369(13):1206-14.
54. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster JY, Hainaut P, Bruyère O, Dogné JM. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. :J Am Heart Assoc. 2014 Jun 6;3(3):e000515.
55. Arzneitelegramm: Rivaroxaban: Agranulozytose und Stevens-Johnson-Syndrom, a-t 2017; 48: 24
56. Arzneitelegramm: Antidot für Dabigatran: Idazucizumab, a-t 2016, 47: 20-1
57. Arzneitelegramm: Apixaban und Dabigatran jetzt auch bei venösen Thrombembolien, a-t 2015; 46: 4, 13-5
58. Arzneitelegramm: Rivaroxaban bei Vorhofflimmern und koronarer Steinlage, Vorteile gegenüber Warfarin zweifelhaft, a-t 2016; 47: 117-8
59. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P.: EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J. 2013 Jul;34(27):2094-106.
60. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. ESC Committee for 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace. 2012 Oct;14(10):1385-413.
61. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH; ESC Committee for Practice Guidelines.: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace. 2010 Oct;12(10):1360-420.
62. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia Guidelines for the management of hemophilia.. Haemophilia: 2013 Jan;19(1):e1-47.
63. Fachinformation Cyklokapron, abgerufen von pharmazie.com
64. Arzneitelegramm: Tranexamsäure bei traumatisch bedingten Blutungen, a-t 2015; 46: 97-9
65. Hanslik T, Prinseau J.: The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy: a practical guide. Am J Cardiovasc Drugs. 2004;4(1):43-55.
66. Fachinformation Konakion-Tropfen, abgerufen von pharmazie.com
67. Keating GM. Romiplostim: a review of its use in immune thrombocytopenia. Drugs. 2012 Feb 12;72(3):415-35.
68. Mihăilă RG, Cipăian RC.: Eltrombopag in chronic hepatitis C. World J Gastroenterol. 2014 Sep 21;20(35):12517-21.
69. McCormack PL.: Eltrombopag: a review of its use in patients with severe aplastic anaemia. Drugs. 2015 Apr;75(5):525-31.
70. Boyers D, Jia X, Jenkinson D, Mowatt G.: Eltrombopag for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics. 2012 Jun 1;30(6):483-95.
71. arzneitelegramm: Auch fraktioniertes Heparin Enoxaparin (CLEXANE) verunreinigt, a-t 2008; 39: 61-2
72. Guerrini M, Beccati D, Shriver Z, Naggi A, Viswanathan K, Bisio A, et al. Oversulfated chondroitin sulfate is a contaminant in heparin associated with adverse clinical events. Nat Biotechnol. 2008;26:669–75.
73. DeVeau I, Dabbah R, Sutton S, Analytical Microbiology Expert Committee. The USP perspective to minimize the potential risk of TSE infectivity in bovine-derived articles used in the manufacture of medical products. Pharmacopeial Forum. 2004;30:1911–2
74. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation, N Engl J Med 009 Sep 17;361(12):1139-51

4.6.3. Hämatologische Wachstumsfaktoren

Erythropoetin (Erythropoietin, Epoetin, EPO) ist ein von der Niere und anderen Organen synthetisiertes Glykopeptid-Hormon, das erythropoetische Stammzellen zur Einleitung der Bildung von Erythrozyten anregt.

Koloniestimulierende Faktoren sind Zytokine, die hämatopoetische Stammzellen zu Proliferation und Diffenzierung in die entsprechende „weiße" Blutzelle stimulieren. Diese Substanzen sind im ATC-System nicht unter „Blut", sondern als Immunstimulanzien (L03) eingeordnet; aufgrund ihrer Pharmakodynamik werden sie in diesem Kapitel beschrieben; die Verordnungszahlen finden sich aber auch im Kapitel „Immunstimulanzien" (4.3.2).

Allen hämatologischen Wachstumsfaktoren ist gemeinsam, dass sich ihre Wirkung nicht ausschließlich auf hämatopoetische Stammzellen beschränkt, sondern auch Tumoren zur Proliferation anregen kann[6,7,10,20,22,36].

Der Einsatz von Erythropoetin hat in der Vergangenheit mehrere Probleme verursacht, von Doping[23], Verunreinigungen mit dem Risiko der Übertragung der Jakob-Creutzfeld-Erkrankung, Weichmachern in Fertigspritzen, die zu Erythroblastopenie führten, bis zu Übertherapie und zu großzügiger Indikationsstellung mit erhöhter Sterblichkeit[35]. Wichtigste medizinische Indikation ist die renale Anämie[4,5,14] und die Anämie unter zytostatischer Therapie bei nichthämatologischen Erkrankungen[3,15], das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen machte 2008 in einer Sicherheitswarnung auf die Einhaltung der Indikationen aufmerksam[38].

Die Verordnungszahlen sind seit 2007 merklich zurückgegangen und haben sich bei 3 Mio. DDDs stabilisiert, um 2014 wieder leicht anzusteigen. Es sind Biosimilars verfügbar, der Anteil liegt bei 60% der Verschreibungen, eine relevante Kosteneinsparung konnte dadurch erzielt werden.

Der Granulozyten-koloniestimulierende Faktor (G-CSF; Präparate: Filgrastim, Lenograstim und das länger wirksame Pegfilgrastim) eignet sich zur Therapie der Granulopenie bei zytostatischer Therapie[15,19,33], Filgrastim eignet sich auch zur Stammzellmobilisierung vor Apherese zur Blutstammzelltransplantation[32].

Filgrastim und Pegfilgrastim werden in E. coli hergestellt, das sequenzidente Lenograstim wird in CHO-Zellen synthetisiert und ist daher glycosiliert. Die Verordnung von Grastimen im niedergelassenen Bereich hat in den letzten Jahren konstant zugenommen.

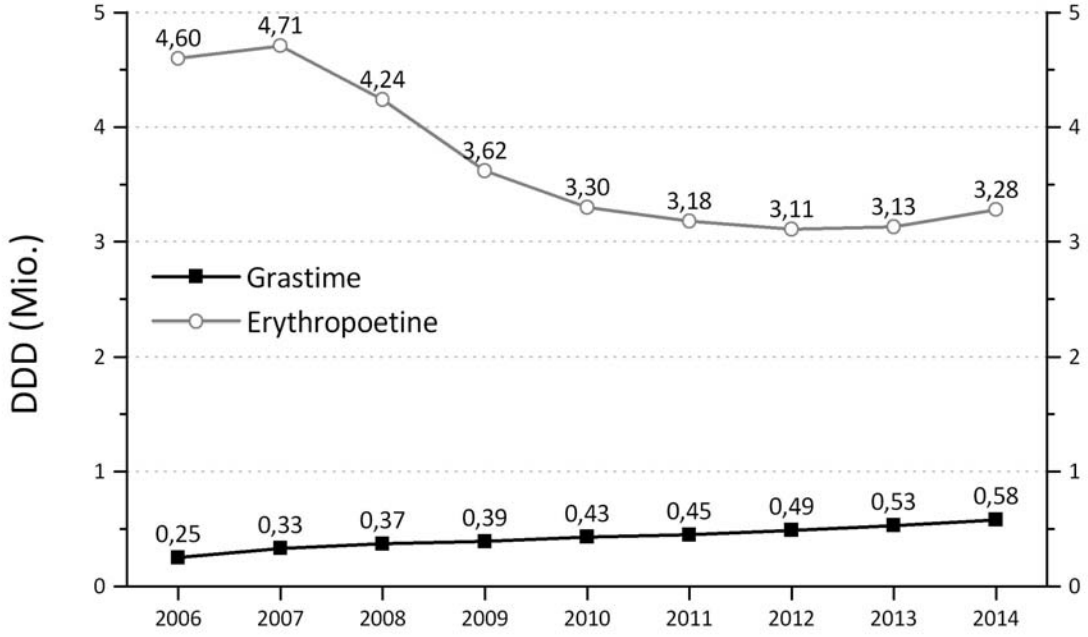

Abb. 4.6.5: Verordnungen von EPO und Grastimen (G-CSF).

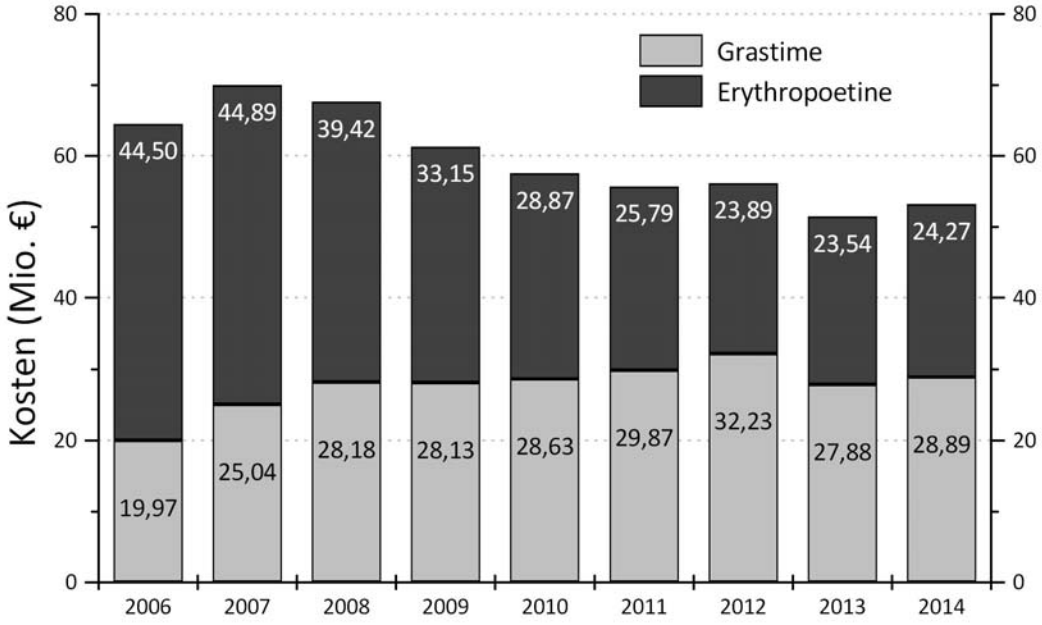

Abb. 4.6.6: Kosten von Erythropoetinen (EPO) und Grastimen (G-CSF)

4.6.4. Eisen, Vitamin B_{12} und Folsäure

Eisenmangel ist die häufigste Ursache für Anämien und gilt als die weltweit häufigste Mangelerkrankung. Der Eisenmangel beruht entweder auf einer zu geringen Zufuhr oder auf Blutverlust (z.B. Hypermenorrhoe); die Therapie erfolgt durch Eisensubstitution.
Vitamin B_{12} kommt (gemeinsam mit Folsäure) eine bedeutende Rolle in der Blutbildung zu, während die Hauptindikation von Folsäure in der Prophylaxe von Neuralrohrdefekten bei Neugeborenen liegt; da die Folsäure nach ATC unter Blut (B) eingeordnet wird, wird sie in diesem Kapitel mit abgehandelt.

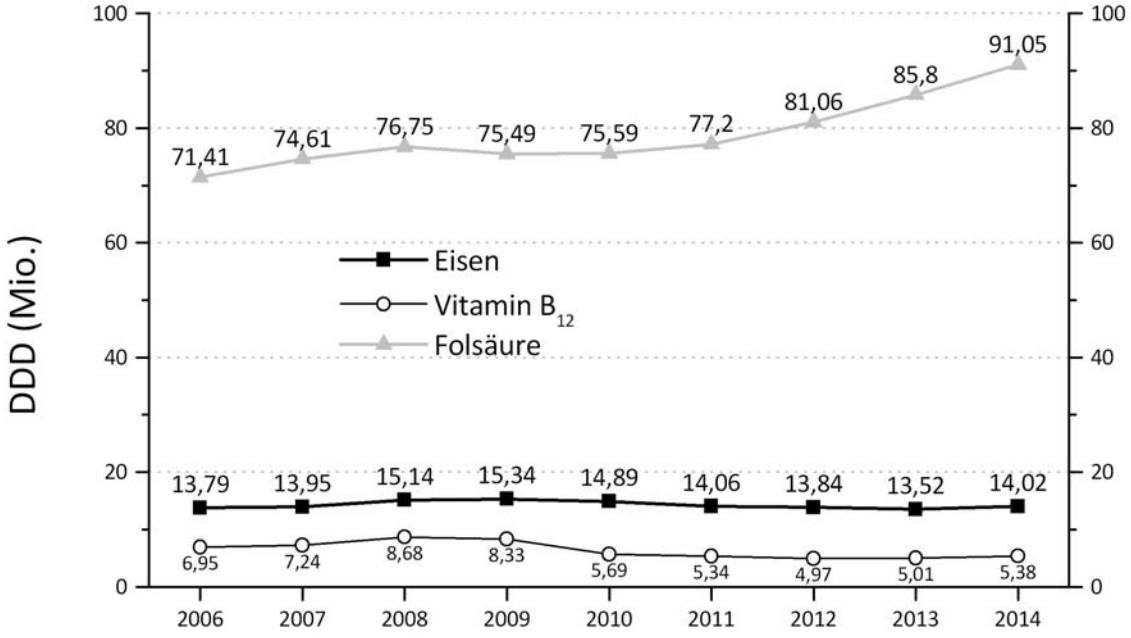

Abb. 4.6.7: Verordnung von Eisenpräparaten, Vitamin B_{12} und Folsäure.

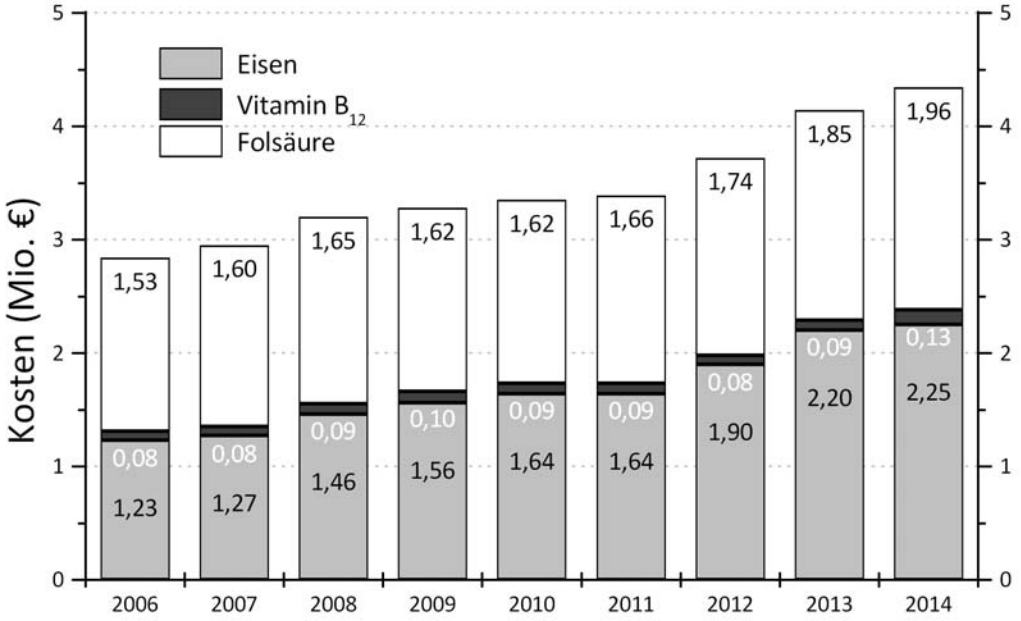

Abb. 4.6.8: Kosten von Eisenpräparaten, Vitamin B_{12} und Folsäure.

Eisen

Die Versorgung des Körpers mit Eisen erfolgt durch gut resorbierbares Häm-Eisen (bes. aus Myoglobin) und dreiwertiges Eisen. Bei vegetarischer Ernährung wird die Mangelversorgung durch die durch diese Ernährungsform bedingte erhöhte Aufnahme von Backzusätzen und die vermehrte Zufuhr von Ascorbinsäure teilweise abgewendet[26]. Eine zunehmende Bedeutung kommt der reduzierten Eisenaufnahme durch Mangel an Magensäure insbesondere unter Langzeittherapie mit Protonenpumpenhemmern[27] zu. Ein physiologischer und normalerweise nicht therapiebedürftiger Eisenmangel besteht bei erhöhtem Bedarf (Wachstum, Schwangerschaft) und erhöhtem Verbrauch (Menstruation) – die Normwerte für Hämoglobin (Hb) sind alters- und geschlechtsspezifisch.

Die Therapie des Eisenmangels soll in erster Linie als orale Therapie mit zweiwertigen Eisenpräparaten durchgeführt werden. Zweiwertiges Eisen besitzt grundsätzlich eine höhere Bioverfügbarkeit als dreiwertiges, wobei bei Anämie die Aufnahme von dreiwertigem Eisen effizienter wird[12,28,29]. Die Therapie ist nebenwirkungsreich, die Resorption – aber auch die Nebenwirkungen – sind abhängig von den Mahlzeiten; die Tagesdosis sollte unter 100mg Eisen bleiben. Die verschiedenen Formulierungen der Eisen(II)-Präparate beeinflussen die Bioverfügbarkeit, wobei retardiertes Eisensulfat und Eisenglycin-Sulfat (Eisenaminosäure-komplex; das Eisen wird erst im Duodenum aus dem Komplex freigesetzt, sodass weniger gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten) die höchsten Raten zeigen[12]. Die Kombination mit Folsäure wird kritisch beurteilt[26], trotzdem werden mehr Kombinationspräparate als reine Eisenpräparate verschrieben.

Die intravenöse Verabreichung ist nur bei schweren Formen (z.B. renale Anämie unter Erythropoetintherapie)[9] und Resorptionsstörung indiziert, die Verabreichung ist nebenwirkungsreich und mit dem Risiko von Anaphylaxis und Vergiftung behaftet[1,8,21]. Eisenoxid-Saccharosekomplexe und Eisenhydroxid-Polymaltosekomplex erlauben höhere Einzeldosen bei relativ guter Verträglichkeit, sind jedoch relativ hochpreisig.

Vitamin B_{12} und Folsäure

Die biochemischen Reaktionen, die Vitamin B_{12} und Folsäure benötigen, überschneiden sich – ein Vitamin B_{12}-Mangel führt zusätzlich zu einem sekundären Folsäuremangel. Dies begründet die Sinnhaftigkeit einer gleichzeitigen Substitution beider Vitamine[30].
Die Versorgung mit Vitamin B_{12} ist bei Veganern, aber auch bei Langzeittherapie mit Protonenpumpeninhibitoren[27] insuffizient (Magensäure ist erforderlich, um komplexiertes B_{12} aus der Nahrung freizusetzen). Bei makrozytärer Anämie erfolgt die parenterale Substitution mit Hydroxycobolamin und Folsäure.
In der Prophylaxe von Neuralrohrdefekten (derzeit bei 1,5 von 1000 Geburten, entsprechend 70-80 Fällen pro Jahr in Österreich) ist eine Folsäureeinnahme bereits vor der Konzeption sinnvoll[18,24]. Hierin liegt die Hauptindikation für Folsäure; eine weitere wichtige Indikation ist der Folsäuremangel unter hormonellen Kontrazeptiva. Die ideale Dosierung ist dabei 0,4mg pro Tag. In der Praxis werden zur Prophylaxe auch 5mg-Präparate verordnet, wobei typischerweise alle 2-3 Tage eine Vierteltablette eingenommen werden soll. Bei erhöhtem Risiko (familiäre Häufungen von Neuralrohrdefekten) können auch Dosen bis 5mg/d indiziert sein. Eine Übersubstitution kann zu Nebenwirkungen (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Magen-Darm-Störungen, Blähungen, Schlafstörungen und Krampfanfällen) führen, hinsichtlich des Risikos der Entwicklung von Asthma bronchiale besteht keine eindeutige Datenlage[37].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Eisenpräparate						
Eisen	Ferretab	664.000	17,1	158.000	0,24	-0,1
	Lösferron	61.000	16,6	23.000	0,38	0,0
	Ferrogradumet	497.000	6,7	105.000	0,21	0,1
	Tardyferon	395.000	26,4	119.000	0,30	0,0
	Fermed	42.000	0,5	428.000	10,22	-0,1
	Venofer	35.000	-9,2	471.000	13,64	0,0
	Ferinject	6.000	-2,7	206.000	34,90	4,9
	Monofer	1.000	37,0	20.000	31,89	0,9
Eisen+Folsäure	Aktiferrin Comp.	4.246.000	-11,1	219.000	0,05	0,0
	Ferretab Comp.	5.181.000	7,3	278.000	0,05	0,0
	Tardyferon-Fol	1.084.000	15,2	94.000	0,09	0,0
	Ferrograd-Fol	390.000	26,0	30.000	0,08	0,0
Eisen+Ascorbinsäure	Aktiferrin	1.420.000	19,7	99.000	0,07	-0,6
Vitamin B_{12} und Folsäure						
Vitamin B12	Erycytol	5.378.000	7,4	129.000	0,02	40,6
Folsäure	Folsan	91.051.000	6,1	1.961.000	0,02	0,1
Erythropoetine						
Erythropoetin	Eporatio	636.000	17,8	3.698.000	5,81	0,1
	Retacrit	525.000	9,4	3.478.000	6,63	-0,1
	Binocrit	314.000	27,0	1.727.000	5,50	-2,5
	Neorecormon	235.000	-17,2	2.029.000	8,62	0,1
	Erypo	198.000	-4,5	1.667.000	8,40	0,8
	Abseamed	4.000	-1,1	30.000	7,54	6,7
Darbepoetin	Aranesp	1.370.000	0,2	11.643.000	8,50	0,0
Summe B03		**113.736.000**	**5,8**	**28.611.000**	**0,25**	**-2,3**
Eisenchelatoren (V03AC)						
Deferoxamin	Desferal	1.000	0,4	15.000	15,59	0,0
Deferiprone	Ferriprox	1.000	-26,7	18.000	28,80	0,0
Deferasirox	Exjade	35.000	6,7	2.689.000	77,15	0,1
Summe V03AC		**36.000**	**5,7**	**2.721.000**	**74,72**	**0,7**

Tab. 4.6.5: Verordnung von Eisenpräparaten, Vitamin B_{12} und Folsäure, Erythropoetinen und Eisenchelatoren

Einsparpotential

Bei den Eisenpräparaten ergibt sich das Einsparpotential aus der Wahl des günstigsten Präparats der jeweiligen Gruppe.
Die Verfügbarkeit von Biosimilars ermöglicht ein relevantes Einsparpotential bei Erythropoetin.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ	
Eisenfumarat	158.000	664.000	12.000	7,38	Preisgünstigstes Eisenpräparat
Eisengluconat	23.000	61.000	9.000	41,33	
Eisensulfat	224.000	893.000	32.000	14,12	
Eisen i.v.	1.125.000	83.000	277.000	24,62	Preisgünstigstes i.v. Eisenpräparat
Erythropoetin	12.629.000	1.913.000	2.108.000	16,69	Preisgünstigstes Biosimilar
Summe (B03)	**28.611.000**	**113.736.000**	**2.438.000**	**8,52**	

Tab. 4.6.6: Einsparpotential bei Eisenpräparaten und Erythropoetin

4.6.5. Humanalbumin

Humanalbumin wird aus dem Plasma von Spendern (Blutspende, Plasmaspende) gewonnen. Die Indikationen zur Verabreichung sind grundsätzlich Hypovolämie und Hypalbuminämie, wobei die Verabreichung sehr zurückhaltend und nur nach Ausschöpfung aller therapeutischer Alternativen erfolgen soll

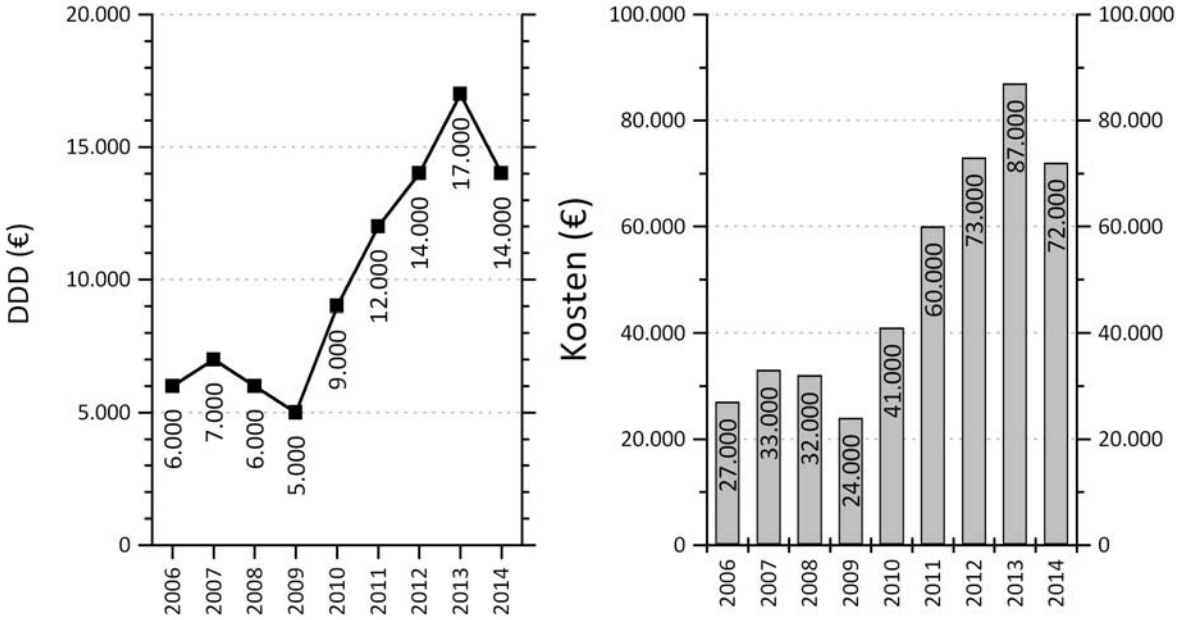

Abb. 4.6.9: Verordnungen und Kosten von Humanalbumin.

Humanalbumin soll nicht zum Ausgleich einer Hypovolämie bzw. zur hämodynamischen Stabilisierung beim erwachsenen Intensivpatienten, beim Verbrennungspatienten in den ersten 24h, beim Traumapatienten oder in der perioperativen Phase eingesetzt werden, solange therapeutische Alternativen nicht ausgeschöpft wurden. Der Ausgleich einer Hypovolämie und eine hämodynamische Stabilisierung in der Herzchirurgie sowie das Vorfüllen (Priming) der Herz-Lungen-Maschine kann mit 5%iger Humanalbuminlösung vorgenommen werden. Humanalbumin soll auch nicht zum alleinigen Ausgleich einer Hypalbuminämie bei Intensivpatienten ohne anderweitige Indikation eingesetzt werden. Bei Unterernährung, Malnutrition, Enteropathien und Malabsorptions-Syndrom soll Humanalbumin nicht gegeben werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose und spontan bakterieller Peritonitis soll eine Therapie mit Humanalbumin (1,5 g/kg Körpergewicht [KG] am Tag 1 und 1 g/kg KG am Tag 3) erfolgen. Bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatorenalem Syndrom Typ 1 soll der Einsatz von Humanalbumin in Kombination mit der Gabe von Terlipressin erfolgen. Nach Parazentese einer Aszitesmenge von ≥ 5 Litern soll eine Volumensubstitution mit Humanalbumin (6–8 g pro Liter Aszites) erfolgen[39].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Albumin	Albiomin	8.000	61,5	41.000	5,16	3,2
	Humanalbumin "Behring"	3.000	-32,6	11.000	4,17	-0,5
	Albunorm	2.000	17,9	10.000	5,45	-2,5
	Humanalbumin "Baxter"	2.000	-74,5	10.000	5,92	3,4
Summe		**14.000**	**-16,2**	**72.000**	**5,11**	**-2,0**

Tab. 4.6.7: Kosten und Verordnungen von Humanalbumin, 2014

Referenzen

1. Auerbach M, Ballard H: Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 2010; 338-347.
2. Begemann H, Rastetter J (Hrsg): Klinische Hämatologie, Kapitel „Anämien". Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, New York, 1993; S. 237-418.
3. Bohlius I, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke M, Weingart O, Kluge S, Piper M, Rades D, Steensma DR Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard J, Machtay M, Moebus V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A: Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised Trials. Lancet 2009; 373: 1532-1542.
4. Curran MP, McCormack PL: Methoxy polyetliylene glycol-epeoetin beta: a review of ist use in the management of anaemia associated with chronic kidney disease. Drugs 2008; 68: 1139-1156.
5. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Mcdougall IC Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A for the CREATE Investigators.: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006; 355: 2071-2084.
6. Dührsen U: Gibt es Indikationen für Erythropoetin in der Onkologie? Dtsch Ärztebl 2002; 99: A3470-A3475.
7. European Medicines Agency: Questions and answers on epoetins and risk of tumor growth and blood clots in the vein., 2008; abgerufen von www.ema.europa.eu
8. Fishbane S: Safety in iron management. Am J Kidney Dis 2003; 41 (5 Suppl): 18-26.
9. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J: Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. Am J Kidney Dis 1995, 26: 41-46.
10. Food and Drug Administration: Information for Healthcare Professionals November 8, 2007. Erythropoesis stimulating agents (ESA), abgerufen von www.fda.gov
11. Hanley DF: The challenge of stroke prevention. JAMA 2004; 291: 621-622.
12. Heinrich HC: Bioverfügbarkeit und therapeutischer Wert oraler Eisen(II)- und Eisen(III)-Präparate. Dtsch Apoth Ztg 1986; 126: 681-690.
13. Henke M, Laszig R, Rube C, Schafer U, Haase KD, Schilcher B, Mose S, Beer KT, Bur- ger U, Dougherty C, Fromnihold H: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362: 1255-1260.
14. Hörl WH, Vanrenterghem Y: Optimal treatment of renal anaemia (OPTA): improving the efficacy and efficiency of renal anaemia therapy in haemodialysis patients receiving intravenous epoetin. Nephrol Dial Transplant 2005; 20, Suppl.3: 25-32.
15. Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2004:CD003189.
16. Kaltwasser JP: Eisenmangelanämie. In: Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmigel W (Hrsg): Innere Medizin. 5. Auflage, Urban & Fischer, München-Jena 2003, S. 706-711.
17. Kaltwasser JP, Werner E, Niechzial M: Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations. Arzneim Forsch 1987; 37: 122-129.
18. Koletzko B, Pietrzik K: Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. Dtsch Ärztebl. 2004; 101: A 1670-1681.
19. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL.: Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2011 Sep 23; 11:404.
20. Leyland-Iones B; BEST Investigators and Study Group: Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. Lancet Oncol 2003; 4: 459-460.
21. MacDougall IC: Strategies for iron supplementation: Oral versus intravenous. Kidney Int 1999; 55: 61-66.
22. Marsh WA, Rascati KL: Meta-analyses of the effectiveness of erythropoetin for endstage renal disease and cancer. Clin Ther 1999; 21: 1443-1455.
23. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006; 355: 2085-2098.
24. Wald NJ: Folic acid and the prevention of neural-tube defects. N Engl J Med 2004; 350: 1014103.
25. Weiss LG, Clyne N, Divino Fihlho L Frisenette-Fich C, Kurkus J, Svensson B: The efficacy of once weekly compared with two or three times weekly subcutaneous epoetin ß: results from a randomized controlled multicentre trial. Swedish Study Group. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 2014-2019,
26. Wollenberg P: Eisen - Pharmakotherapie des Eisenmangels. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (Hrsg. Aktories K, Förstermann U, Hofmann P, Starke K) Urban & Fischer Verlag, 10. Aufl 2009, S. 741-751.
27. Logan JC, Sumukadas D, Witham MD Gastric acid suppressants - too much of a good thing? Age and Ageing 2010; 39, 410-11
28. Wienk KJH, Marx JJM, Beynen AC. The concept of iron bioavailability and its assessment Eur J Nutr 1999; 38: 51–75
29. Lehmann W D, Fischer. R and Heinrich HC. Iron absorption in man calculated from erythrocyte incorporation of the stable isotope iron-54 determined by fast atom bombardment mass spectrometry. Anal Biochem 1988; 172: 151–159
30. Elsenhans B: Vitamine und Spurenelemente in: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (Hrsg. Aktories K, Förstermann U, Hofmann P, Starke K) Urban & Fischer Verlag, 9. Aufl. 2005
31. Sheppard D, Bredeson C, Allan D, Tay J.Systematic review of randomized controlled trials of hematopoietic stem cell mobilization strategies for autologous transplantation for hematologic malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2012 Aug;18(8)
32. Keating GM.: Lenograstim: a review of its use in chemotherapy-induced neutropenia, for acceleration of neutrophil recovery following haematopoietic stem cell transplantation and in peripheral blood stem cell mobilization. Drugs. 2011 Apr 16;71(6):679-707.
33. Boven K, Stryker S, Knight J, Thomas A, van Regenmortel M, Kemeny DM, Power D, Rossert J, Casadevall N.: The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. Kidney Int. 2005;67(6):2346-53.
34. Sibbald B. Eprex warning issued, but no ban. CMAJ. 2004 Mar 2;170(5):778.
35. FDA: FDA modifies dosing recommendations for Erythropoiesis-Stimulating Agents; Cites increased risk of cardiovascular events when used to treat chronic kidney disease, news release 6-24-2011
36. Tentori L, Graziani G: Doping with growth hormone/IGF-1, anabolic steroids or erythropoietin: is there a cancer risk? Pharmacol Res 2007; 55: 359-369.

37. Brown SB, Reeves KW, Bertone-Johnson ER.: Maternal folate exposure in pregnancy and childhood asthma and allergy: a systematic review. Nutr Rev. 2014 Jan;72(1):55-64.
38. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG): Mitteilung [...] zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit: Information über die Sicherheit von „Erythropoetin Stimulating Agents“ (ESAs) bei Patienten mit symptomatischer Anämie bei Niereninsuffizienz oder in der Chemotherapie bei Krebspatienten, 01.09.2008. Abgerufen von www.basg.at
39. Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board´: Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives: Chapter 5 Human Albumin - Revised, Transfus Med Hemother 2016;43:223-232
40. Fishbane S, Mittal SK, Maesaka IK (1999): Beneficial effects of iron therapy in renal failure patients on hemodialysis. Kidney Int 1999; 55: 67-70.

4.7. Stoffwechsel

Arzneimittel zur Anwendung bei Stoffwechselerkrankungen sind nach dem ATC-System in unterschiedlichen Gruppen eingeteilt: Die Antidiabetika (A10) finden sich in der Gruppe „Alimentäres System und Stoffwechsel“, die Cholesterinsenker (C10) in „Herz-Kreislaufsystem“, die harnsäuresenkenden Mittel (M04A) unter den Gichtmitteln im „Muskuloskelettalen System“
In diesem Kapitel werden Arzneimittel, die den Cholesterinstoffwechsel beeinflussen sowie die Antidiabetika und die harnsäuresenkenden Mittel behandelt.

4.7.1. Cholesterinstoffwechsel

Die Hypercholesterinämie (insbesondere erhöhtes low densitiy lipoprotein, LDL) ist neben Nikotinabusus, arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus ein entscheidender Risikofaktor in der Entstehung kardiovaskulärer Krankheiten. Die Senkung des LDL ist eine wesentliche Maßnahme in der Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit[21] und in der Primär- und Sekundärprävention des Herzinfarktes. Basis der Therapie sind zunächst diätetische Maßnahmen[11,15,24].

Statine

Statine blockieren ein Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese (die HMG-CoA-Reduktase), wodurch die körpereigene Cholesterinsynthese gehemmt wird. Die Aufnahme von Cholesterin aus der Nahrung wird jedoch nicht direkt beeinflusst. Der Nutzen in der Primärprophylaxe von Herz-Kreislauferkrankungen wurde an mehreren Meta-Analysen großer Studien an zehntausenden Patienten nachgewiesen[4,5,6]. Statintherapie führt zur Reduktion der *all-cause mortality*, reduziert *major vascular events* und den Bedarf an Revaskularisierung; die Cochrane Collaboration kommt zum Schluss, dass Statine „wahrscheinlich eine kostenwirksame Maßnahme in der Primärprävention sind“[61]; eine Senkung des LDL-C um 40mg/dl führt zu einer 10%iger Reduktion der all cause mortality und zu einer 23%igen Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, wobei sich der Benefit erst nach jahrelanger Therapie zeigt. Die Wahl des Statins soll abhängig von der benötigten LDL-Senkung zum Erreichen des Zielwertes erfolgen, wobei die höchste empfohlenen Dosis gewählt werden soll (Klasse I, Level A, Stand 2014).
Die Leitlinien der der American Heart Association und des American College of Cardiology[67] empfehlen Standarddosierungen ohne LDL-Zielwerte, die D.A.CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und die Österreichischen Atherosklerose Gesellschaft[65] empfehlen die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society[66]. Die Guidelines der ESC empfehlen eine lipidsenkende Therapie abhängig vom kardiovaskulären Risiko und den LDL-Spiegeln.
In der Primärprophylaxe beim Hochrisikopatienten zeigt sich in einer Meta-Analyse von 11 Studien über 65.000 Patienten unter Statintherapie jedoch keine Reduktion der Sterblichkeit[13];
Hochpotentere Statine bzw. höhere Dosen zeigen besonders in der Sekundärprophylaxe gute Ergebnisse. Nur Patienten mit Herzinsuffizienz scheinen von der Statintherapie weniger zu profitieren.
Für alle breit verordnete Statine liegen Daten aus kontrollierten Studien vor[4,5,43,46,47] teilweise jedoch nur aus Placebovergleichen. Lovastatin zeigt eine höhere Rate an Rhabdomyolyse. Rosuvastatin, Atorvastatin und Simvastatin zeigen die stärkste Potenz hinsichtlich LDL-Senkung. Die Eigenschaften der verschiedenen Substanzen scheinen unterschiedlich zu sein, weshalb man nicht generell von Gruppeneigenschaften aller Statine sprechen kann und

Vorteile eines neuen Statins gegenüber einem bewährten nicht extrapoliert werden dürfen, sondern in einer Vergleichsstudie nachgewiesen werden müssen[52].
Rosuvastatin wurde erst nach Einbringung zusätzlicher Sicherheitsdaten in den USA zugelassen, ein Zusatznutzen bei herzinsuffizienten Patienten konnte in der GISSI-HF-Studie nicht gezeigt werden[63,64].

Bestimmung DDDs bei Kombinationspräparaten

Das WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methology (WHOCC) setzt die DDDs für Kombinationen von Lipidsenkern gemäß der Häufigkeit der Gabe fest (analog zu Kombinationspräparaten zur Therapie von Kreislauferkrankungen): demnach gilt „1 Tablette Täglich“ als eine DDD, „2 Tabletten täglich“ als 2 DDDs, jeweils unabhängig von der enthaltenen Dosis. Daraus ergeben sich Verzerrungen bei der Kalkulation von Kosten und Verordnungen von Kombinationspräparaten, besonders im Vergleich zu Monopräparaten.
Analog zu den Herz-Kreislaufmedikamenten wurden daher bei Kombinationspräparaten die DDDs der enthaltenen Substanzen addiert und es wird die Bezeichnung äDDD verwendet.

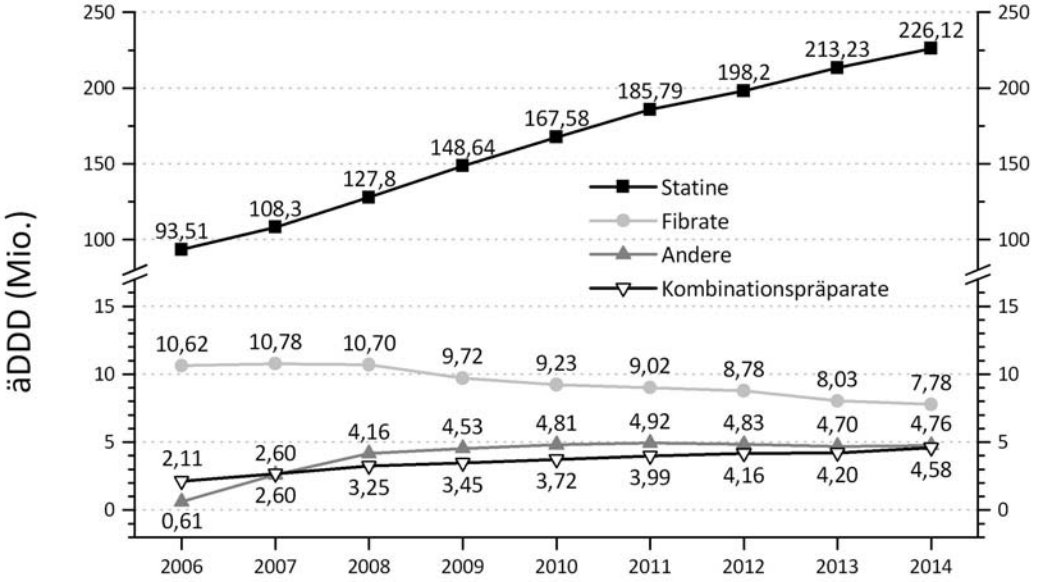

Abb. 4.7.1: Verordnungen von Lipidsenkern

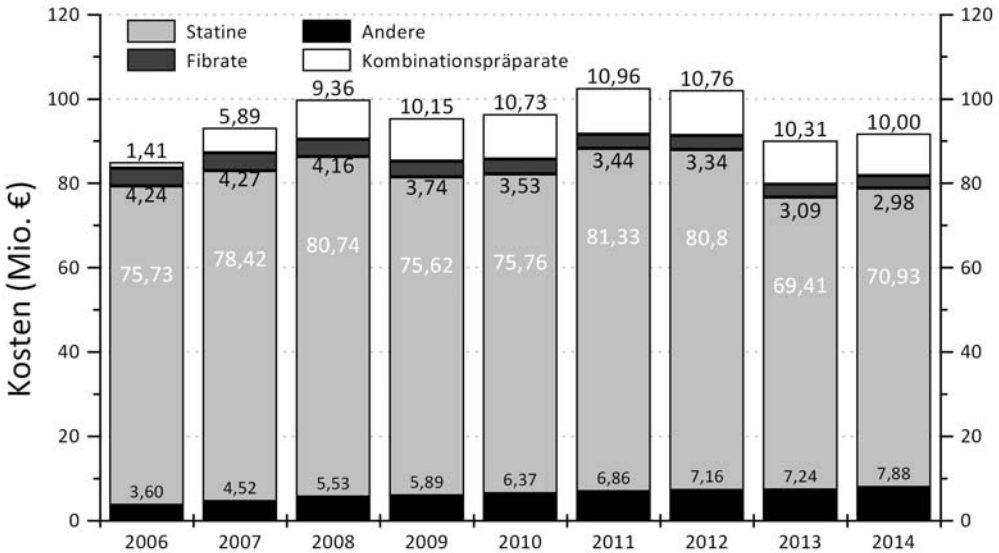

Abb. 4.7.2: Kosten von Lipidsenkern

Freiname	Handelsname	äDDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Simvastatin	Simvastatin "Genericon"	27.524.000	-5,6	8.064.000	0,29	-0,6
	Simvastatin "Ratiopharm"	11.911.000	-3,4	3.490.000	0,29	-0,3
	Simvastatin "Hexal"	10.622.000	-8,7	2.693.000	0,25	0,2
	Simvastatin "Actavis"	8.358.000	0,7	1.316.000	0,16	1,7
	Simvatin	7.871.000	-11,8	2.312.000	0,29	-0,3
	Simvastatin "Sandoz"	7.067.000	3,4	2.015.000	0,29	-1,4
	Simvastatin "Plus Pharma"	6.222.000	32,6	986.000	0,16	0,5
	Simvastad	5.314.000	-4,6	1.536.000	0,29	0,0
	Simvastatin "1A Pharma"	5.242.000	-2,5	1.543.000	0,29	-0,4
	Simvastatin "Merck"	4.256.000	-16,1	1.339.000	0,31	-0,4
	Simvastatin "Alternova"	3.915.000	-0,9	1.455.000	0,37	-0,9
	Simvastatin "Bluefish"	3.520.000	-5,0	631.000	0,18	-0,8
	Simvastatin "Bayer"	3.176.000	-14,1	1.164.000	0,37	-0,3
	Gerosim	1.220.000	1,5	213.000	0,17	-0,7
	Zocord	1.068.000	-14,3	569.000	0,53	0,3
	Simvastatin "Interpharm"	937.000	-14,5	318.000	0,34	-1,4
	Simvastatin "Ranbaxy"	822.000	0,2	152.000	0,19	-4,0
	Simvastatin "Teva"	766.000	5,4	111.000	0,14	5,7
	Nyzoc	696.000	-13,6	236.000	0,34	0,2
	Simvarcana	181.000	-10,6	36.000	0,20	1,4
Lovastatin	Lovastatin "Hexal"	38.000	-12,2	31.000	0,80	0,0
	Lovastatin "Alternova"	21.000	-18,9	17.000	0,80	0,0
	Lovastatin "Stada"	13.000	-16,8	11.000	0,80	-0,3
Pravastatin	Pravastatin "Genericon"	1.990.000	-11,2	629.000	0,32	-0,2
	Pravastatin "Ratiopharm"	1.755.000	-9,3	527.000	0,30	-0,3
	Panchol	1.140.000	-14,2	324.000	0,28	-0,8
	Pravastatin "Hexal"	1.026.000	-10,9	287.000	0,28	-0,5
	Pravastatin "Sandoz"	868.000	-6,1	264.000	0,30	-0,3
	Pravastatin "1A Pharma"	769.000	-9,6	220.000	0,29	-0,3
	Pravastatin "Plus Pharma"	320.000	-0,4	87.000	0,27	-0,3
	Pravastatin "Ranbaxy"	115.000	5,3	32.000	0,28	2,8
	Pravastatin "Stada"	99.000	-18,3	22.000	0,22	-12,9
Fluvastatin	Lescol	9.849.000	-5,8	1.909.000	0,19	-0,4
	Fluvastatin "Genericon"	1.070.000	-41,6	147.000	0,14	-9,1
	Fluvastatin "Accord"	489.000	>1.000,0	67.000	0,14	-0,3
	Fluvastatin "Actavis"	404.000	-72,1	96.000	0,24	34,7
	Fluvastatin "Stada"	122.000	9,6	41.000	0,34	-2,4
Atorvastatin	Sortis	28.554.000	5,5	5.941.000	0,21	-14,2
	Atorvastatin "Ratiopharm"	8.003.000	44,0	1.555.000	0,19	-6,2
	Atorvalan	7.432.000	75,1	1.520.000	0,20	-2,1
	Atorvastatin "Sandoz"	5.249.000	56,7	1.076.000	0,20	-4,8
	Atorvastatin "Genericon"	4.132.000	112,9	986.000	0,24	-14,3
	Atorvastatin "Plus Pharma"	3.816.000	135,9	654.000	0,17	-6,9
	Atorvastatin "Stada"	1.802.000	79,5	276.000	0,15	-4,2
	Atorvastatin "Actavis"	1.676.000	111,5	389.000	0,23	-15,6
	Atorvastatin "1A Pharma"	1.497.000	111,8	258.000	0,17	-8,5
	Atorvastatin "Pfizer"	1.284.000	15,7	302.000	0,24	-4,6
	Atorvadivid	1.277.000	402,3	280.000	0,22	-3,7
	Atorvastatin "Bluefish"	943.000	57,3	152.000	0,16	-1,2
	Atorvastatin "Krka"	602.000	92,6	122.000	0,20	-4,4
	Atorvastatin "G.L."	586.000	104,1	89.000	0,15	-7,2
	Atorvastatin "Easypharm"	502.000	98,7	137.000	0,27	-11,7
	Atorvastatin "Ranbaxy"	73.000	-19,4	13.000	0,18	-2,2
Rosuvastatin	Crestor	27.915.000	8,8	22.295.000	0,80	-1,5
Summe		**226.121.000**	**6,0**	**70.932.000**	**0,31**	**-3,6**

Tab. 4.7.1: Verordnungen von Statinen, 2014

Fibrate

Fibrate sind Agonisten am *Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha* ($PPAR_\alpha$). Dadurch werden Gene, die den Lipidstoffwechsel und besonders den Triglyceridstoffwechsel regulieren, beeinflusst. Eine Metaanalyse von 18 Studien mit 45.058 Teilnehmern fand keinen Einfluss einer Fibrattherapie auf die Gesamtmortalität oder die kardiovaskuläre Mortalität[16]. Die Hauptwirkung ist die Senkung von Triglyceriden (nüchtern und postprandial), die Hauptindikation liegt bei Patienten mit erhöhten Triglycerid-Werten. Die Nebenwirkungsrate im Vergleich zu Statinen ist höher, bei Kombination mit Statinen ist das Myopathie-Risiko fünffach erhöht[30,39,40,41, 68.]

Weitere Lipisenker

Ezetimib reduziert die Aufnahme von Cholesterin durch die Enterozyten im Darm. Nur auf politischen und öffentlichen Druck gaben die Hersteller die Ergebnisse der ENHANCE-Studie (es wurde ein Surrogatparameter, die Intimadicke der Carotis[48], anstatt eines klinischen Endpunktes untersucht) bekannt – es zeigte sich eine Verdickung der Halsschlagader trotz LDL-Senkung[17]. In Kombination mit Simvastatin bewirkt Ezetimib (IMPROVE-IT) eine marginale Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes und eine Regression artherosklerotischer Plaques in Herzkranzgefäßen; Aussagen im Vergleich zu hochpotenten Statinen hinsichtlich harter Endpunkte liegen nicht vor.[, 1,2, 9,10,12,49,53]. In der SEAS-Studie trat eine erhöhte Rate von Tumoren auf[32,33]. Die Kanzerogenität dieser Substanz konnte bis 2014 nicht in Langzeitstudien zufrieden stellend widerlegt werden[29]. Die ESC/EAS-Guidelines empfehlen Ezetimib als Reservepräparat bei Statin-Intoleranz (allein oder in Kombination mit Harzen; Klasse IIb, Level C)[66].

Nikotinsäure eignet sich als Reservemittel bei Hochrisikopatienten, die Datenlage ist im Vergleich zu Statinen schwächer[3,12,27]. Die Nebenwirkungen können durch Zubereitung als Retardpräparat verringert werden. Die ESC/EAS Guidelines empfehlen Harze oder Nikotinsäure bei Statin-Intoleranz (Klasse IIa/Level B) oder in Kombination mit Statinen, wenn das Ziel unter Statintherapie nicht erreicht werden kann (Klasse IIb, Level C).[66]

Die Kombination von Nikotinsäure mit dem Prostaglandin-D_2 Antagonisten Laropiprant sollte die Nebenwirkungsrate senken, führte jedoch zum Auftreten von schweren Nebenwirkungen: Arzneimittel, die Laropiprant und Nikotinsäure enthalten, wurden 2013 vom Markt genommen, nachdem in der Studie HPS2-Thrive der primäre Endpunkt, die Reduktion von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen, nicht erreicht wurde und eine Erhöhung der Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen (Blut- und lymphatisches System, Magen/Darm, Infektionen, Metabolismus, Muskel/Skelett, Atemwege und Haut) aufgetreten war[22,50,57].

Colestyramin und Colsevelam („Harze“) binden Steroide und reduzieren die Cholesterinaufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt. Sie können LDL-Spiegel besonders in Kombination mit Statinen senken, hemmen aber auch die Aufnahme von lipophilen Pharmaka, Vitaminen und Steroiden (z.B. hormonelle Kontrazeptiva) und bieten daher ein breites Interaktionspotential[58-60]. Die ESC/EAS Guidelines empfahlen 2011 noch Harze oder Nikotinsäure bei Statin-Intoleranz (Klasse IIa/Level B), 2016 Nikotinsäure nur mehr als Reservepräparatin Kombination mit Statinen, wenn das Ziel unter Statintherapie nicht erreicht werden kann (Klasse IIb, Level C)[66].

Freiname	Handelsname	äDDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Bezafibrat	Bezafibrat "Genericon"	1.060.000	-11,9	450.000	0,43	0,0
	Bezalip	820.000	-9,3	336.000	0,41	0,0
	Bezafibrat "Ratiopharm"	555.000	-4,5	240.000	0,43	0,0
	Bezafibrat "1A Pharma"	516.000	-3,3	212.000	0,41	0,0
	Bezastad	348.000	5,9	143.000	0,41	-0,1
Gemfibrozil	Gevilon	168.000	-10,5	104.000	0,62	0,0
Fenofibrat	Lipcor	3.752.000	2,3	1.344.000	0,36	0,0
	Fenolip	565.000	-8,5	150.000	0,27	0,0
Colestyramin	Quantalan	106.000	8,9	219.000	2,07	0,0
Colesevelam	Cholestagel	22.000	12,4	103.000	4,73	0,0
Acipimox	Olbetam	11.000	-19,0	8.000	0,78	0,2
Omega-3-Fettsäuren	Omacor	81.000	0,6	157.000	1,94	0,0
	Corbene	1.000	276,7	1.000	1,46	0,0
Ezetimib	Ezetrol	4.355.000	9,4	7.389.000	1,70	0,0
Simvastatin/Ezetimib	Inegy	4.470.000	-3,3	9.971.000	2,23	0,1
Simvastatin/Fenofibrat	Cholib	32.000	-	8.000	0,26	-
Atorvastatin/Amlodipin	Caduet	260.000	234,6	74.000	0,29	0,0
Summe		**243.241.000**	**5,7**	**91.843.000**	**0,38**	**-3,5**

Tab. 4.7.2: Verordnungen von anderen Lipidsenkern und Statin-Kombinationen, 2014

Ret: retard

Einsparpotential

Zur Kalkulation des Einsparpotentials wurden Statine, für die keine Generika verfügbar sind, durch andere Statine derselben Potenz ersetzt (die Guidelines geben nur Empfehlungen hinsichtlich der Potenz von Statinen in Bezug auf die LDL-Senkung, aber keine Substanzempfehlungen). Die relativ hochpreisige Kombination Ezetimib/Simvastatin wurde in einer Modellrechnung beispielhaft durch ein hochpotentes Statin ersetzt.
Insgesamt ergibt sich in dieser Modellrechnung ein Einsparpotential von fast 50 Mio. € (über 50%). Auf Basis der Wahl des jeweils günstigsten Präparates (ohne Ersetzungen) ergibt sich immerhin noch ein Einsparpotential von fast 19 Mio. €.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Simvastatin	30.178.000	110.689.000	13.579.000	45,00	Preisgünstigstes Präparat
Pravastatin	2.392.000	8.082.000	534.000	22,32	
Fluvastatin	2.260.000	11.935.000	56.000	2,480	
Atorvastatin	13.749.000	67.427.000	4.310.000	31,34	
Bezafibrat	1.381.000	3.299.000	29.000	2,07	
Fenofibrat	1.494.000	4.317.000	334.000	22,35	
Omega-3-Fettsäuren	158.000	82.000	39.000	24,52	
Summe	**91.843.000**	**243.241.000**	**18.880.000**	**20,56**	

Tab. 4.7.3: Einsparpotential bei Lipidsenkern ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Simvastatin	30.178.000	110.689.000	14.682.000	48,65	Ersetzen durch z.B. Atorvastatin
Pravastatin	2.392.000	8.082.000	1.261.000	52,7	
Fluvastatin	2.260.000	11.935.000	593.000	26,24	Preisgünstigstes Präparat
Atorvastatin	13.749.000	67.427.000	4.310.000	31,34	
Rosuvastatin	22.295.000	27.915.000	18.387.000	82,47	Ersetzen durch z.B. Atorvastatin
Bezafibrat	1.381.000	3.299.000	490.000	35,51	Ersetzen durch Fenofibrat
Gemfibrozil	104.000	168.000	59.000	56,58	
Fenofibrat	1.494.000	4.317.000	334.000	22,35	Preisgünstigstes Präparat
Colsevelam	103.000	22.000	58.000	56,19	Ersetzen durch Colestyramin
Omega-3-Fettsäuren	158.000	82.000	39.000	24,52	Preisgünstigstes Präparat
Simvastatin/Ezetimib	9.971.000	4.470.000	9.345.000	93,72	Ersetzen durch z.B. Atorvastatin
Summe	**91.843.000**	**243.241.000**	**49.557.000**	**53,96**	

Tab. 4.7.4: Einsparpotential bei Lipidsenkern mit Ersetzungen.

Referenzen

1. Baigent C, Landray MI et. al, on behalf of the SHARP Investigators: The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011; 337: Z1 81-2192.
2. Berneis K, Rizzo M, Berthold HK, Spinas GA, Krone W, Gouni-Bertholdl: Ezetimibe alone or in combination with simvastatin increases small dense low-density lipoproteins in healthy men: a randomized trial. Eur Heart J 2010; 31: 1633-1639.
3. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P: Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis; Atherosclerosis 2010; 210(2), 353-361
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267-1278
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008; 371: 117-125
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials, Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81
7. Coronary Drug Project: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 1975 Jan 27; 231,360-381
8. De Lorgeril M, Salen P, Martin H, Monjaud J, Delaye J, Mamelle N: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Circulation 1999, 99: 779-785.
9. Drazen JM, Jarcho JA, Morrissey S, Curfman GD: Cholesterol lowering and ezetimibe. N Engl J Med 2008 Apr 3; 358(14): 1507-1508.
10. Erdmann E: Zur aktuellen Debatte über die Senkung des LDL-Cholesterins durch Ezetimib. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 1742.
11. Grundy SM, Cleeman M, Merz CN, Brewer HB, Clark LT et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-239.
12. Grundy SM, Vega G, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, Ganda OP, Rosenson RS, Buse JB, Robertson DD, Sheehan JP; Diabetes Multicenter Research Group: Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. Arch Intern Med 2002; 162: 1568-1576.
13. Hayward A, Krumholz H, Zulman DM, Tirnbie JW, Vijan S: Optimizing statin treatment for primary prevention of coronary artery disease. Ann Int Med 2010; 152; 69-77
14. Heart Protection Study Collaborative Group: C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study. Lancet 2011; 377: 469-476.
15. Howard BV, Van Horn L, Hsia I, Manson JE, Stefanick ML et al (2006): Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Womens Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA 295: 655-666.
16. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls S, Grobbee DE, Cass A, Chalmers A, Perkovic V (2010): Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 375: 1875-1884.
17. Kastelein H, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoet AF, Visseren FL, Sijbrands FJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia, N Engl J Med 2008; 358: 1431-1443.
18. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day I, Davis TME, Moffitt MS, Taskjnen MR, Simes RI, Tse D, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Conell RL, Colman PG for the FIELD study investigators: Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. Lancet 2007; 370: 16784697.
19. Klose G: Möglichkeiten und Grenzen der modernen Lipidtherapie. Internist 2011: 52: 328-335
20. Krumholz HM, Hayward RA: Shifting views on lipid lowering therapy. BMJ 2010; 341:332-333.
21. Lipid Research Clinics Program: Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I, Reduction in incidence of coronary heart disease. II, Relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA 1984; 251: 351-364, 365-374.
22. Maccubbin D, Bays HE, Olsson AG, et. al: Lipidmodifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropiprant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. Int J Clin Pract 2008, 62: 1959-1970.
23. Meaney A, Ceballos G, Asbun I, Solache G, Mendoza E, Vela A, Meaney E: The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. J Clin Pharmacol 2009, 49: 838-847.
24. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel H1): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel Ill) final report. Circulation 2002, 106: 3143-3421
25. National Institute for Health and Clinical Excellence: Lipid modification, Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease 2008, abgerufen von www.nice.org.uk
26. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WI, Tsai I et al., Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005, 352: 29-38.
27. Anonym: Nicotinic acid: new/old drug. Immediate or sustained release: too risky for a drug with no proven benefit. Prescrire Int 2006, 15: 213-216.
28. Oberwittler H, Baccara-Dinet M: Clinical evidence for use of acetyl salicylic acid in control of flushing related to nicotinic acid treatment. Int J Clin Pract 2006; 60: 707-715.
29. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R: Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med 2008, 359:1357-1366.
30. Rajamani K, Colman PG, Ping Li, L, Best ID, Voysey M, d'Emden CD, Laakso, M, Iohn RB on behalf of the FIELD study investigators: Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study):a prespecified analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2009; 373: 1780-1788.
31. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med 2005; 352: 20-28.

32. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerdts E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators: Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis; N Engl J Med 2008; 359: 1343-1356.
33. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-1389
34. Schönbeck U, Libby P: Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinfiammatory agents? Circulation 2004; 109 (Suppl 11): 11 18-26.
35. Shaw SM, Fildes IE, Yonan N, Williams SG: Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. Cardiology 2009, 112: 4-12.
36. Shepherd J: Resource management in prevention of coronary heart disease: optimising prescription of lipid-lowering drugs. Lancet 2002; 359: 2271-2273.
37. Stevens KK, Jardine AG: SHARP: a stab in the right direction in chronic kidney disease. Lancet. 2011 Jun 25;377(9784):2153-4.
38. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EI, Devine PJ, Griffen L, Miller M, Weissman NJ, Turco M: Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. N Engl J Med 2009; 361: 2113-2122.
39. The ACCORD Study Group: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362: 1563-74.
40. The Bezafibrate Infaction prevention (BIP) Study Group: Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infaction Prevention (BIP) study. Circulation 2000; 102: 21-27.
41. The FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1849-1861.
42. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation, the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29(23): 2909-45.
43. Clinical trials of Lipitor (atorvastatin). TrialResults – center, abgerufen von www.trialresultcenter.org
44. Anonym: Pfizer verunsichert Patienten durch ganzseitige Sortis-Werbung in der Tagespresse AMB 2004, 38, 94b
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG): Überlegenheit von Atorvastatin nicht belegt, Pressmitteilung vom 02.09.2005, abgerufen von www.iqwig.de
46. Doggrell SA. Is atorvastatin superior to other statins? Analysis of the clinical trials with atorvastatin having cardiovascular endpoints. Rev Recent Clin Trials. 2006 May;1(2):143-53.
47. Hall AS, Jackson BM, Farrin AJ, Efthymiou M, Barth JH, Copeland J, Bailey KM, Romaine SP, Balmforth AJ, McCormack T, Whitehead A, Flather MD, Nixon J; SPACE ROCKET Trial Group. A randomized, controlled trial of simvastatin versus rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the Secondary Prevention of Acute Coronary Events--Reduction of Cholesterol to Key European Targets Trial. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009 Dec;16(6):712-21.
48. Carotid intima-media thickness (cIMT): a useful clinic tool or research luxury? Another view of the ENHANCE trial. Toutouzas P, Richter D. Angiology. 2008
49. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, Strony J, Musliner TA, McCabe CH, Veltri E, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators: Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimbe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J. 2008 Nov;156(5):826-32
50. BASG: Qualitätsmängel Details, Tredaptive 1000mg/20mg Tabletten, Mitteilung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitwesen, 22.01.2013, abgerufen von www.basg.at
51. Arzneitelegramm: Neue Cholesterin-Leitlinie in den USA – ein Paradigmennwechsel, a-t2013; 44: 107-8
52. Maroo BP, Lavie CJ, Milani RV. Secondary prevention of coronary heart disease in elderly patients following myocardial infarction: are all HMG-CoA reductase inhibitors alike? Drugs Aging. 2008;25(8):649-64.
53. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators.: Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
55. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H; PRECISE–IVUS Investigators. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. J Am Coll Cardiol. 2015 Aug 4;66(5):495-507.
56. Arzneitelegramm: Etezimib: Jetzt auch zur kardiovaskulären Prävention? a-t 2016, 47: 30-1
57. HPS2-THRIVE Collaborative Group: HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur Heart J. 2013 May;34(17):1279-91.
58. Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Colestipol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in patients with hypercholesterolaemia: Drugs. 1980 Mar;19(3):161-80.
59. Farmer JA, Gotto AM Jr.: Antihyperlipidaemic agents. Drug interactions of clinical significance, Drug Saf. 1994 Nov;11(5):301-9.
60. Piepho RW.: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol. 2000 Dec 21;86(12A):35L-40L.
61. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD004816.
62. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ 2008; 178:576-84
63. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med2007; 357:2248-61.
64. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372:1231-9
65. Klose G, Beil FU, Dieplinger H, von Eckardstein A, Föger B, Gouni-Berthold I, Koenig W, Kostner GM, Landmesser U, Laufs U, Leistikow F, März W, Merkel M, Müller-Wieland D, Noll G, Parhofer KG, Paulweber B, Riesen W, Schaefer JR, Steinhagen-Thiessen E, Steinmetz A, Toplak H, Wanner C, Windler E.: New AHA and ACC guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk : Statement of the D.A.CH Society for Prevention of Cardiovascular Diseases, the Austrian Atherosclerosis Society and the Working Group on Lipids and Atherosclerosis (AGLA) of the Swiss Society for Cardiology. Internist (Berl). 2014 May;55(5):601-6.

66. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman M, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis. 2011 Jul;217(1):3-46.
67. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2): S1-45.
68. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA.: Safety considerations with fibrate therapy. Am J Cardiol. 2007 Mar 19;99(6A):3C-18C.

4.7.2. Diabetes

Der Umsatz der Diabetes-Therapeutika steigt weiterhin kontinuierlich an, verantwortlich dafür sind besonders die neueren oralen Antidiabetika (Glitazone, Gliptine, Inkretinmimetika).
Im Folgenden sind die Grundzüge der wesentlichen Leitlinien der American Diabetes Association[71,72] wiedergeben; auf diesen Leitlinien basieren auch die Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft[70] und der Deutschen Nationalen Versorgungsrichtlinie[28].
Basis der Therapie beim Typ II-Patienten sind diätetische Maßnahmen und weitere lebensstilmodifizierende Maßnahmen (dadurch kann bei adipösen Patienten eine Reduktion des Hb_{A1C}-Spiegels um 1,2% erreicht werden und das Diabetesrisiko in drei Jahren um 50% reduziert werden); bei Erfolglosigkeit dieser Maßnahmen ist eine Therapie zunächst mit einem oralen Antidiabetikum (erste Wahl ist Metformin) angezeigt, bei Nichterreichen des individuellen Hb_{A1C}-Spiegel nach 3 Monaten sollte zusätzlich ein zweites bzw. auch Insulin (meist Basalinsulin), nach weiteren 3 Monaten auch ein drittes Präparat bzw. auch Insulin (meist Basalinsulin) verordnet werden. Wenn durch die Kombinationstherapien nach 3 Monaten der Ziel-Hb_{A1C}-Wert nicht erreicht werden kann, soll mit Insulin (prandial und basal) und Metformin weitertherapiert werden; andere orale Präparate können dann individuell abgesetzt werden, um die Therapie für den Patienten einfacher und kostengünstiger zu gestalten. In der Insulintherapie des Diabetes mellitus hat sich ein Paradigmenwechsel ergeben: Während beim Typ I Diabetes der Nutzen der intensivierten Therapie unbestritten ist[46], so haben die ACCORD-Studie[44,45] und neuere Metaanalysen gezeigt, dass bei älteren insulinpflichtigen Typ II-Diabetikern eine Senkung des Hb_{A1C} auf unter 7-7,5% das Gesamt-Mortalitätsrisiko erhöht.

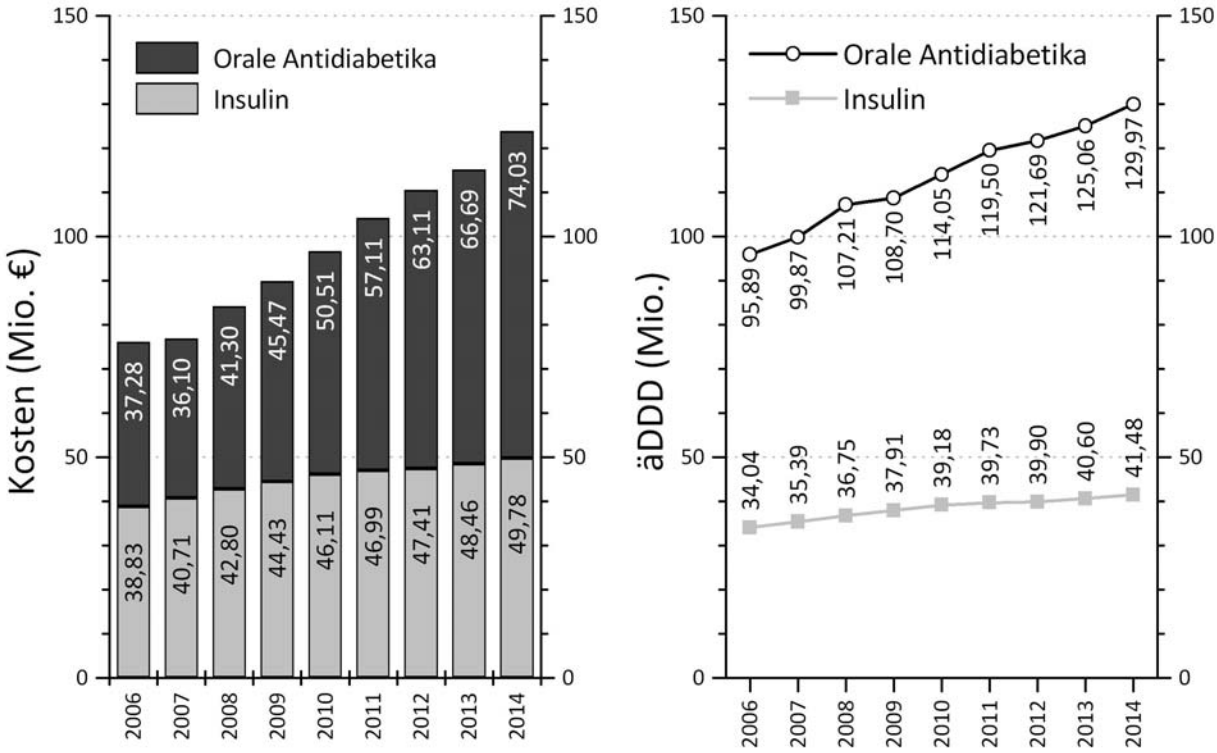

Abb. 4.7.3: Kosten und Verordnungen in der Therapie des Diabetes mellitus.

Orale Antidiabetika

Berechnung des DDDs bei Kombinationspräparaten

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methology (WHOCC) setzt die DDDs für Kombinationen oraler Antidiabetika gemäß der Häufigkeit der Gabe fest (analog zu Kombinationspräparaten zur Therapie von Kreislauferkrankungen oder zu Lipidsenkern): demnach gilt „1 Tablette Täglich“ als eine DDD, „2 Tabletten täglich“ als 2 DDDs, jeweils unabhängig von der enthaltenen Dosis. Daraus ergeben sich Verzerrungen bei der Kalkulation von Kosten und Verordnungen von Kombinationspräparaten, besonders im Vergleich zu Monopräparaten.
Analog zu den Herz-Kreislaufmedikamenten wurden daher bei Kombinationspräparaten die DDDs der enthaltenen Substanzen addiert, und es wird die Bezeichnung äDDD verwendet.

Metformin

Metformin hat sich in den letzten Jahren als Mittel der ersten Wahl unter den oralen Antidiabetika herauskristallisiert; es führt weder zu Hypoglykämien noch zur Gewichtszunahme; die potenziell lebensbedrohliche Lactatazidose erfordert die Beachtung der umfangreichen Kontraindikationen, die alle Entitäten umfassen, die zu einer Minderoxygenierung im Körper führen können (Herzinsuffizienz, Durchblutungsstörungen) sowie Niereninsuffizienz[34,43,49].

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glipizid, Gliquidon, Glimepirid) steigern die Insulinfreisetzung, führen dadurch jedoch zu Hypoglycämien und Gewichtszunahme[9]. Unter den zahlreichen Substanzen hat bisher nur Glibenclamid ein positives Langzeitergebnis zeigen können (UKPDS-Studie)[11,29,48]. Die Kombination von Sulfonylharnstoffen und Metformin erhöht das kardiovaskuläre Risiko[35] ohne Einfluss auf die Gesamtmortalität. Sulfonylharnstoffe scheinen also besonders für Patienten mit Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber Metformin geeignet[28]. Bei den kurzwirksamen Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinide), die eine den Mahlzeiten angepasste Therapie ermöglichen sollen, fehlen Langzeitdaten[2,30].

alpha-Glucosidasehemmer

Alpha-Glucosidasehemmer (Acarbose, Miglitol) verzögern die Glucoseresorption aus dem Darm; die dadurch bedingten Nebenwirkungen wie z.B. Flatulenz führen jedoch oft zum Therapieabbruch durch die Patienten[4,5,24]. In ihrer Wirkung werden als gleich effizient wie das nebenwirkungsärmere Müsli[1] angesehen; die Cochrane Collaboration sieht die Datenlage bei gestörter Glucosetoleranz und Diabetes Mellitus 2 als unklar an; Daten aus Langzeitstudien sind nicht verhanden[69].

Thiazolidinedione, Glitazone (PPARy-Agonisten)

Glitazone sollen die Insulinresistenz verbessern und makrovaskuläre Komplikationen reduzieren[8,10,17,26]. Aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Risikos[25] wurde die Zulassung von Rosiglitazon ruhend gestellt[15,21,33,39]. Unter Pioglitazon trat ein erhöhtes Frakturrisiko und ein erhöhtes Risiko von Tumoren der Harnblase auf, eine diesbezügliche Sicherheitswarnung ist ergangen[20]. In der PROactive-Studie (eine Add-on-Studie mit Pioglitazon vs. Placebo zusätzlich zu anderen Antidiabetika) zeigte sich keine Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich harter Endpunkte (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall)[10,52]

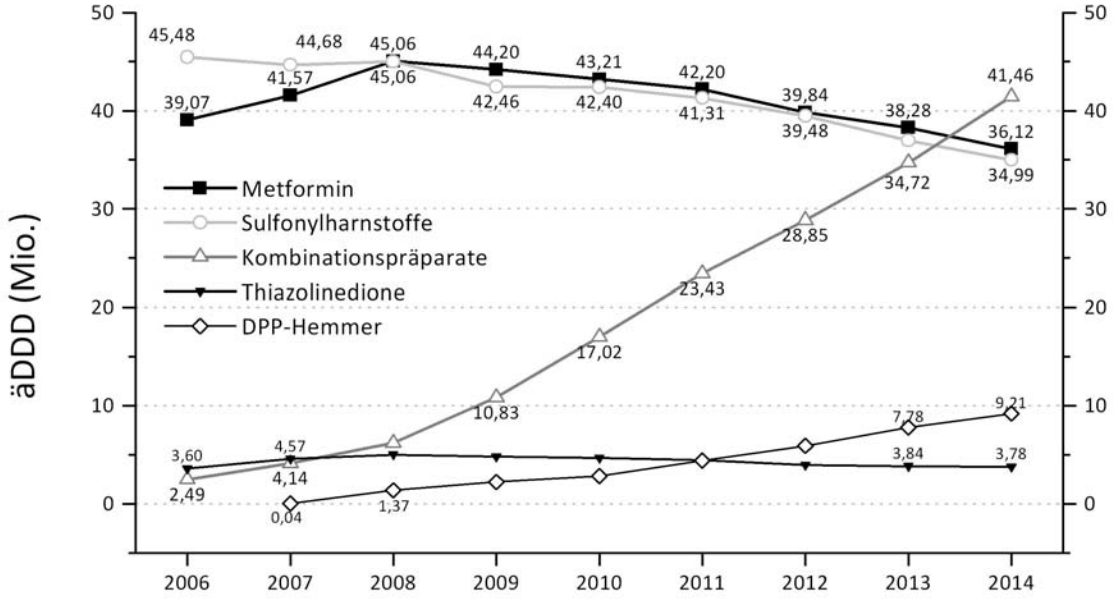

Abb. 4.7.4: Verordnungen von oralen Antidiabetika.

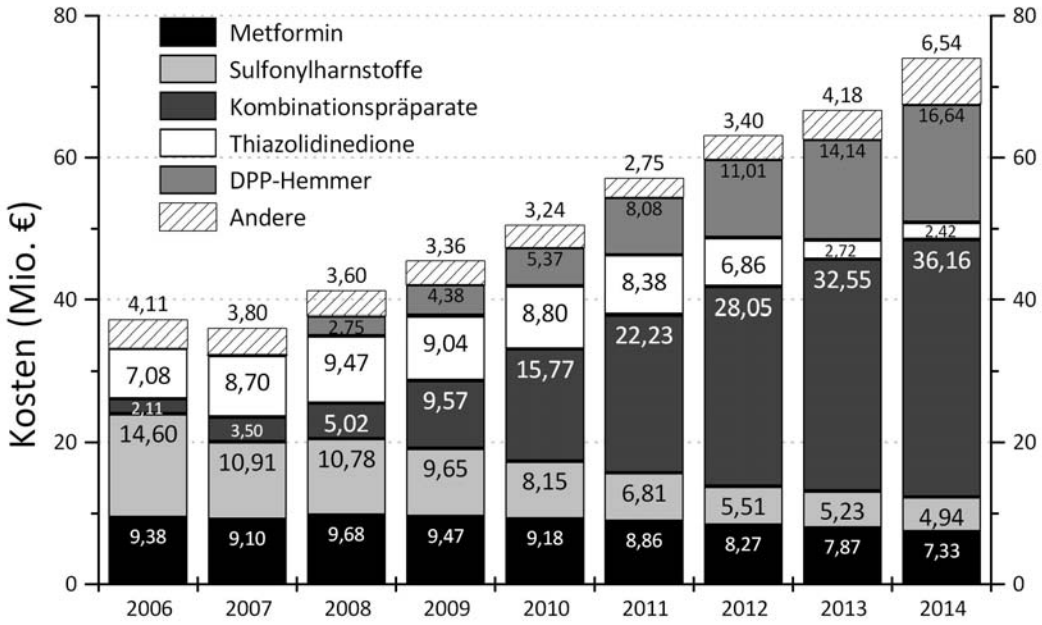

Abb. 4.7.5: Kosten von oralen Antidiabetika**.**

Inkretinmimetika

Inkretinmimetika greifen in den Signalweg des Glucagon-Like-Proteins (GLP) ein. Sie wirken entweder als Agonisten am GLP_1-Rezeptor (GLP-Analoga) oder verhindern den Abbau von GLP durch die Dipeptidylpeptidase 4 (DPP_4-Hemmer, Gliptine).

Gliptine

Mehrere Hemmer der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP_4)[12], die Gliptine (Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin), wurden ab 2007 auf den Markt gebracht; die Senkung des Hb_{A1C}-Spiegels ist im Vergleich zu Metformin geringer, das Hypoglykämierisiko ist geringer als unter Sulfonylharnstoffen. Die Datenlage bezüglich des Auftretens von Pancreatitiden[14,16,19] und Pancreaskarzinomen[53] ist widersprüchlich, FDA und EMA sehen keinen kausalen Zusammenhang, fordern jedoch weitere Studien. Die Therapiekosten sind hoch, weshalb die Anwendung von Gliptinen von den Autoren des Arzneitelegramms nur unter Einschränkungen empfohlen wird[58-60].

GLP-Analoga (GLP_1-Agonisten)

Diese Substanzen stimulieren den GLP_1-Rezeptor, werden aber – im Gegensatz zum endogenen Glucagon-like Peptide – von der DPP_4 nur langsam abgebaut. Sie müssen subcutan verabreicht werden (Exenatid: Byetta 2x täglich, das Retardpräparat Bydureon 1x wöchentlich; Liraglutid: 1x täglich). Die Anwendung von GLP-Analoga ist auf Patienten mit Insulinresistenz und Therapieversagen trotz optimaler Therapie mit oralen Antidiabetika beschränkt[3,6,37]. Initial tritt hauptsächlich Übelkeit auf. Unter Exenatid traten Pankreatitis und Pankreaskarzinome auf, unter Liraglutid traten im Tierexperiment C-Zell-Tumoren auf[13,14,19].

$SLTG_2$-Inhibitoren (Gliflozine)

Gliflozine (Dapagliflozin, Canagliflozin) hemmen den Natrium-Glucose-Cotransporter in der Niere und damit die Rückresorption von Glucose aus dem Primärharn. Als Studienziel dienten in erster Linie Surrogatparameter wie der Hb_{A1C}-Spiegel, Ergebnisse zu harten Endpunkten oder im Hinblick auf Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus liegen nicht vor[61,62]. Die beobachtete Gewichtsabnahme und Blutdrucksenkung ist auf den Flüssigkeitsverlust zurückzuführen[64]. An Nebenwirkungen treten Hypoglykämien, Polyurie, Dysurie, Harnwegs- und Genitalinfektionen sowie Volumenmangel auf, besonders bei älteren Menschen und unter Diuretikatherapie kann es zu Nierenschäden, Orthostase und Dehydrierung kommen. Kurz nach Einführung von Dapagliflozin kam es zu Meldungen über vermehrte Fälle von Ketoazidose[68], darunter auch Todesfälle. Trotz fehlender Zulassung und fehlender Daten[63] wurde Dapagliflozin auch bei Patienten mit Typ 1 Diabetes verwendet, wobei es ebenfalls vermehrt zu Ketoazidose kam; eine entsprechende Sicherheitswarnung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen[66] und der FDA erging. Die Autoren des Arzneitelegramms sehen keine Indikation für Gliflozine[64,65], in Deutschland wurde Dapagliflozin 2014 aus der Erstattung genommen, da der Gemeinsame Bundesausschuss keinen Beleg für einen Zusatznutzen fand[68].

Freiname	Handelsname	äDDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Metformin	Glucophage	10.028.000	-29,5	2.275.000	0,23	4,6
	Diabetex	7.233.000	0,6	1.481.000	0,20	-0,5
	Metformin "Ratiopharm"	6.746.000	6,4	1.272.000	0,19	-0,6
	Metformin "Hexal"	4.877.000	12,3	1.086.000	0,22	-1,5
	Metformin "1A Pharma"	2.337.000	18,4	470.000	0,20	-3,4
	Metformin "Bluefish"	1.483.000	15,3	156.000	0,11	-7,4
	Metformin "Genericon"	1.090.000	101,9	116.000	0,11	-1,5
	Metformin "Stada"	1.045.000	11,6	180.000	0,17	-3,9
	Metformin "Arcana"	767.000	-14,2	190.000	0,25	0,0
	Meglucon "Sandoz"	358.000	-14,2	87.000	0,24	0,0
	Diabetormin	80.000	>1.000,0	8.000	0,09	-3,2
	Metformin "Pfizer"	76.000	-37,4	10.000	0,13	2,7
Glibenclamid	Glucobene	250.000	-16,7	46.000	0,18	-0,1
Glipizid	Minidiab	29.000	-10,5	11.000	0,37	0,0
Gliquidon	Glurenorm	550.000	-3,2	227.000	0,41	0,0
Gliclazid	Diamicron	19.193.000	-3,5	2.944.000	0,15	0,0
	Gliclada	2.080.000	-1,0	284.000	0,14	-9,9
	Gliclazid "Ratiopharm"	1.910.000	-4,0	288.000	0,15	-0,2
	Gliclazid "Sandoz"	236.000	>1.000,0	31.000	0,13	-0,1
	Gliclazid "Arcana"	229.000	-7,4	36.000	0,16	0,0
	Diabrezide	181.000	-5,7	21.000	0,12	0,0
	Gliclazid "Genericon"	39.000	>1.000,0	5.000	0,12	-
Glimepirid	Amaryl	5.651.000	-13,3	617.000	0,11	-1,1
	Glimepirid "Ratiopharm"	2.054.000	-9,2	163.000	0,08	0,2
	Glimepirid "Hexal"	819.000	-9,6	78.000	0,10	0,2
	Glimepirid "1A Pharma"	515.000	-5,3	51.000	0,10	0,1
	Glimepirid "Sandoz"	508.000	-16,7	63.000	0,12	0,1
	Glimepirid "Stada"	346.000	-2,1	26.000	0,07	1,8
	Glimepirid "Genericon"	272.000	-16,9	34.000	0,13	0,1
	Glimepirid "Actavis"	132.000	-2,1	13.000	0,09	0,1
Metformin/Pioglitazon	Competact	4.603.000	-9,7	1.919.000	0,42	-40,8
Glimepirid/Pioglitazon	Tandemact	231.000	-15,6	142.000	0,61	-51,2
Metformin/Sitagliptin	Janumet	14.253.000	11,6	14.024.000	0,98	-3,4
	Velmetia	6.306.000	9,7	6.216.000	0,99	-3,4
Metformin/Vildagliptin	Eucreas	11.399.000	19,8	10.127.000	0,89	-2,4
Pioglitazon/Alogliptin	Incresync	229.000	-	165.000	0,72	-
Metformin/Saxagliptin	Komboglyze	617.000	189,0	530.000	0,86	-0,2
Metformin/Linagliptin	Jentadueto	3.332.000	201,8	2.681.000	0,80	-0,9
Metformin/Alogliptin	Vipdomet	391.000	-	278.000	0,71	-
Metformin/Dapagliflozin	Xigduo	94.000	-	81.000	0,87	-
Acarbose	Glucobay	455.000	-10,7	413.000	0,91	0,2
Miglitol	Diastabol	47.000	-36,9	41.000	0,86	-6,0
Pioglitazon	Actos	3.282.000	-8,3	2.135.000	0,65	-8,4
	Diabetalan	156.000	46,6	97.000	0,63	-9,8
	Pioglitazon "Teva"	89.000	42,5	47.000	0,53	-22,5
	Pioglitazone "Actavis"	83.000	92,0	44.000	0,53	-20,9
	Pioglitazon "Hexal"	61.000	273,3	41.000	0,66	-0,1
	Pioglitazon "Accord"	55.000	814,4	29.000	0,53	-16,9
	Pioglitazon "Stada"	51.000	84,3	27.000	0,52	-21,0
Sitagliptin	Januvia	3.635.000	0,1	6.290.000	1,73	-2,6
Vildagliptin	Galvus	1.247.000	29,7	2.200.000	1,76	0,0
Saxagliptin	Onglyza	1.133.000	-10,1	2.119.000	1,87	1,2
Alogliptin	Vipidia	82.000	-	121.000	1,47	-
Linagliptin	Trajenta	3.115.000	61,3	5.908.000	1,90	0,0
Repaglinid	Repaglinid "Ratiopharm"	928.000	-0,4	206.000	0,22	-3,0
	Repaglinid "Actavis"	330.000	-6,8	79.000	0,24	0,4
	Repaglinid "Stada"	266.000	-8,0	59.000	0,22	-3,3
	Repaglinid "Sandoz"	236.000	112,0	46.000	0,19	-4,7
	Repaglinid "Accord"	150.000	20,2	33.000	0,22	-2,2
	Novonorm	80.000	-65,3	43.000	0,53	-3,4
Exanatid	Byetta	33.000	-12,8	106.000	3,25	0,0
	Bydureon	27.000	-9,7	117.000	4,35	0,0
Liraglutid	Victoza	849.000	32,4	3.462.000	4,08	0,0
Dapagliflozin	Forxiga	966.000	805,7	1.657.000	1,72	-6,4
Lixisenatid	Lyxumia	40.000	398,2	272.000	6,87	-0,1
Canagliflozin	Invokana	3.000	-	10.000	3,48	-
Summe		**129.967.000**	**3,9**	**74.028.000**	**0,57**	**6,8**

Tab. 4.7.5: Verordnungen von oralen Antidiabetika, 2014

Insuline

Die Einteilung der Insuline erfolgt nach Aminosäuresequenz (Human/Analoga) und Wirkdauer (kurz/intermediär/lang/ultralang, sowie Mischinsuline aus kurz wirksamen mit langwirksamen). In den letzten Jahren hat die Verordnung der Insulinanaloga massiv zugenommen; der ursprünglich als Vorteil propagierte Fortfall des Spritz-Ess-Abstandes hat sich relativiert, denn auch Humaninsulin kann unmittelbar vor dem Essen injiziert werden[18,38,40,51]; auch in der Langzeittherapie erwiesen sich beim Typ 1-Diabetes die Analoga nur als gering überlegen hinsichtlich der HbA_{1C}-Kontrolle – es kommt jedoch zu weniger Hypoglykämien[46]. Beim Typ-2 Diabetes sind die Resultate hinsichtlich HbA_{1c} gleich wie unter Therapie mit Humaninsulin, das Hypoglykämierisiko ist vergleichbar[40]. Das Preisniveau der Insulinanaloga hat sich erfreulicherweise dem des Humaninsulins angenähert.
Die langwirksamen Analoga Glargin[50] und Detemir[54-56] senken zwar das Risiko nächtlicher Hypoglykämien, doch wird die Langzeitkontrolle des Diabetes (Typ 1 und 2) nicht verbessert. Die zunächst berichtete erhöhte Tumorinzidenz (insbes. Mamma) unter langwirksamen Insulinanaloga konnte widerlegt werden[57].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Kurzwirksam						
Humaninsulin	Actrapid	782.000	-5,4	826.000	1,06	0,0
	Insuman	204.000	-8,7	212.000	1,04	0,2
	Huminsulin "Lilly"	102.000	-8,3	97.000	0,95	0,0
Insulin Lispro	Humalog	3.032.000	4,4	3.382.000	1,12	0,1
Insulin Aspart	Novorapid	8.687.000	3,8	9.692.000	1,12	0,0
Insulin Glulisin	Apidra	1.040.000	12,2	1.140.000	1,10	0,1
Mittellang wirksam						
Humaninsulin	Insulatard	4.586.000	0,2	4.888.000	1,07	0,1
	Huminsulin "Lilly"	662.000	6,6	633.000	0,96	0,3
	Insuman Basal	413.000	-2,7	435.000	1,05	0,1
Langwirksam						
Insulin Glargin	Lantus	3.995.000	8,3	7.233.000	1,81	0,0
Insulin Detemir	Levemir	1.429.000	2,9	2.830.000	1,98	0,0
Insulin Deglutec	Tresiba	5.000	>1.000,0	16.000	3,07	0,0
Insulin Glargin	Lantus	3.995.000	8,3	7.233.000	1,81	0,0
Insulin-Kombinationen						
Humaninsulin	Mixtard	1.556.000	-15,9	1.682.000	1,08	0,0
	Insuman Comb	919.000	-12,1	968.000	1,05	0,0
	Huminsulin "Lilly"	211.000	-9,4	201.000	0,95	0,0
Insulin Glargin	Humalogmix	2.705.000	7,0	3.063.000	1,13	0,2
Insulin Detemir	Novomix	11.157.000	2,5	12.477.000	1,12	0,3
Summe		**41.484.000**	**2,20**	**49.776.000**	**1,20**	**0,5**

Tab. 4.7.6: Verordnungen von Insulin, 2014

Einsparpotential

Bei oralen Antidiabetika wurde jeweils die preisgünstigste Substanz der jeweiligen ATC-4-Gruppe als Kalkulationsbasis herangezogen; als Entscheidungsgrundlage dienten dabei auch die Bewertungen des deutschen gemeinsamen Bundsausschusses und die Einschätzung der Experten des Arzneitelegramms . Da für die Glucosidasehemmer ein ähnlicher Effekt wie bei ballaststoffreicher Nahrung vorzuliegen scheint, wurden diese Substanzen aus der Kalkulation genommen. Lixisenatid und Canagliflozin, die in den Therapieguidelines mit Gliflozinen auf derselben Ebene stehen, wurden modellhaft durch das preisgünstigste Gliflozin ersetzt. Alternativ wurde auch eine Berechnung auf Basis preisgünstiger Präparate ohne Ersetzungen vorgenommen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Humaninsulin (schnell)	1.135.000	1.088.000	91.000	8,04	Preisgünstigstes Präparat
Humaninsulin (Verzögerung)	5.957.000	5.660.000	525.000	8,81	
Humaninsulin (Lang)	2.850.000	2.686.000	273.000	9,59	
Metformin	7.331.000	36.121.000	3.719.000	50,73	
Gliclazid	3.608.000	23.866.000	745.000	20,65	
Glimepirid	1.044.000	10.297.000	224.000	21,42	
Pioglitazon	2.420.000	3.776.000	419.000	17,31	
Repagilind	464.000	1.990.000	67.000	14,52	
Summe	**123.804.000**	**171.451.000**	**6.064.000**	**4,90**	

Tab. 4.7.7: Einsparpotential bei Antidiabetika ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Schnellwirksame Insuline					
Humaninsulin	1.135.000	1.088.000	91.000	8,04	Preisgünstigstes Präparat
Insulin Lispro	3.382.000	3.032.000	472.000	13,94	Ersetzen durch preisgünstigstes schnellwirksames Insulin
Insulin Aspart	9.692.000	8.687.000	1.353.000	13,96	
Insulin Glulisin	1.140.000	1.040.000	142.000	12,45	
Verzögerungsinsuline, Mischinsuline					
Humaninsulin (Verzögerung)	5.957.000	5.660.000	525.000	8,81	Preisgünstigstes Präparat
Humaninsulin (Lang)	2.850.000	2.686.000	273.000	9,59	Preisgünstigstes Präparat
Insulin Lispro - Mix	3.063.000	2.705.000	466.000	15,22	Ersetzen durch preisgünstigstes Mischinsulin
Insulin Aspart - Mix	12.477.000	11.157.000	1.767.000	14,16	
Detemir	2.830.000	1.429.000	229.000	8,08	Ersetzen durch Degludec
Degludec	16.000	5.000	7.000	40,7	Preisgünstigstes Präparat
Orale Antidiabetika					
Metformin	7.331.000	36.121.000	3.719.000	50,73	Preisgünstigstes Präparat
Glibenclamid	46.000	250.000	26.000	56,74	Ersetzen durch Glimepirid
Gliclazid	3.608.000	23.866.000	1.693.000	46,91	
Glimepirid	1.044.000	10.297.000	224.000	21,42	Preisgünstigstes Präparat
Metformin/Sitagliptin	20.240.000	20.559.000	1.942.000	9,6	Ersetzen durch preisgünstigste Metformin/Gliptin-Kombination
Metformin/Vildagiptin	10.127.000	11.399.000	1.919.000	18,95	
Metformin/Saxagliptin	530.000	617.000	85.000	16,14	
Metformin/Linagiptin	2.681.000	3.332.000	282.000	10,51	
Acarbose	413.000	455.000	413.000	100,00	Keine Erstattung
Miglitol	41.000	47.000	41.000	100,00	Keine Erstattung
Pioglitazon	2.420.000	3.776.000	419.000	17,31	Preisgünstigstes Präparat
Sitagliptin	6.290.000	3.635.000	946.000	15,04	Ersetzen durch preisgünstigstes Gliptin
Vildagliptin	2.200.000	1.247.000	366.000	16,65	
Saxagliptin	2.119.000	1.133.000	454.000	21,42	
Linagliptin	5.908.000	3.115.000	1.328.000	22,48	
Repaglinid	464.000	1.990.000	67.000	14,52	Preisgünstigstes Präparat
Lixisenatid	272.000	40.000	204.000	74,96	Ersetzen durch z.B. Dapagliflozin
Canagliflozin	10.000	3.000	5.000	50,62	
Summe	**123.804.000**	**171.451.000**	**19.457.000**	**15,72**	

Tab. 4.7.8: Einsparpotential bei Antidiabetika mit Ersetzungen.

Referenzen

1. Berger M, Köbberling J, Windeler J: Wirksamkeit und Wertigkeit der Acarbose. Dtsch Ärztebl 1996; 93: 443-444.
2. Black C, Donnelly P, Mclntyre L, Royle P, Shepherd I, Thomas S: Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2007 April;(2); CD004654.
3. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett IH, Zychma M, Blonde L; LEAD-6 Study Group : Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multnational, open-label trial (LEAD-6). Lancet 2009 374: 39-47.
4. Chiasson JL, Iosse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW et al.: The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med 1994 Dec 15, 121(12): 928-935.
5. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M for the STOP-NIDDM Trail Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002, 359: 2072-2077.
6. Deacon CF: Potential of liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2009; 5: 199-211.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1999; 329: 977-986.
8. Diamant M, Heme RI: Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2003; 63: 1373-1405.
9. Dills DG, Schneider J: Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. Glimepiride/Glyburide Research Group. Horm Metab Res 1996: 28: 426-429.
10. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DA, Erdmann E, Massi-Benedctti M et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1279-1289.
11. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HI, Schüler E, Roßkamp R: Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. Horm Metab Res 1996; 28: 419-425.
12. Drucker DJ, Nauck MA: The Incretin System: glucagon like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl pepetidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368: 1696-1705
13. Elashoff M, Matneyenko AV, Gier B. Elashoff R, Butler PC: Pancreatitis, Pancreatic and thyroid Cancer with Glucagon-Like Peptide-1-Based Therapies. Gastroenterology 2011 Feb 18.
14. Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT, Clay RL Machotka SV, Kaufman KD, Goldstem BJ: Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. Mt J Clin Pract 2010; 64: 984-990.
15. European Medicines Agency, 2010: Questions and answers on the suspension of rosiglitazone-containing medicines (Avandia, Avandamet and Avaglim), abgerufen von www.ema.europa.eu
16. Food and Drug Administration: Sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet) - acute pancreatitis, 2009; abgerufen von www.fda.gov
17. Freemantle N: How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events? BMJ 2005; 331: 836-838.
18. Gale EAM for the UK Trial Group: A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. Diabetic Med 2000; 17: 209-214.
19. Garg R, Chen W, Pendergrass M: Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. Diabetes Care 2010; 33: 2349-2354.
20. Hauser B, Sicherheitsinformation bezüglich eines geringfügig erhöhten Risikos von Blasenkarzinomen unter der Einnahme von Pioglitazon-haltigen Arzneimittel; Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit 2010, abgerufen von www.basg.at
21. Hawkes N: Journal withdraws article after complaints from drug manufacturers. BMJ 2011, 342: 233-5.
22. Holman RR, Dornan TL, Mayon-White V, Howard-Williams J, Orde-Peckar C, Jenkins L, Steemson J, Rolfe R, Smith B, Barbour D, McPherson K, Poon P, Rizza C, Mann JI, Knight AH, Bron AJ, Turner RC: Prevention of deterioration of renal and sensory-nerve function by more intensive management of insulin-dependent diabetic patients: a two-year randomised pro-pective study. Lancet: 1983 Jan 29; 1(8318): 204-208.
23. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577-1589.
24. Holman RR, Cull CA, Turner RC: A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). Diabetes Care 1999; 22: 960-964.
25. Home PD, Pocock SI, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Iones NP, Komajda M, McMurray II; RECORD Study Team: Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet 2009; 373: 2125-2135.
26. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR,JIones NP, Kravitz BG, Lachin IM, O`Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glybride monotherapy. N Engl J Med 2006; 334: 1427-1443
27. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Mamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002, 346: 393-403.
28. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) et al.: Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, AWMF-Register: Nr.: nvl-001g, 2014. abgerufen von www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de
29. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, Chiassermi V, Addante F, Desideri CM, Masotti G, Marchionni N, Mannucci E: Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. Diabetes Metab Res Rev 2006, 22; 477-482.
30. Moses R: A review of clinical experience with the prandial glucose regulator, repaglinide, in the treatment of type 2 diabetes. Expert Opin Pharmacother 2000; 1: 1455-1467.
31. Nathan DM, Buse IB, Davidson MB, Perrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zmman B; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes : Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009, 52: 17-30.
32. Nissen SE: Setting the RECORD straight. JAMA 2010; 303: 1194-1195.

33. Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. Engl J Med 2007; 356: 2457-2471.
34. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S; Diabetes Prevention Program Research Group: The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. Ann Intern Med 2005; 142: 611-619.
35. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA: Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? A meta-analysis of observational studies. Diabetes Care 2008; 31: 1672-1678.
36. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N: Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009; 373: 1765-1772.
37. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C: Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors m the management of type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag 2008; 4: 753-768.
38. Scheen Al, Lethiexhe MR. Lefèbvre PI: Minimal influence of the time interval between injection of regular insulin and food intake on blood glucose control of Type I diabetic patients on a basal-bolus insulin scheme. Diabetes Metab 1999; 25: 157-162.
39. Schernthaner G, Forst T, Gulba D, Haberbosch W, Hanefeld M, Linss G, März W, Mehnert H, Rosak C, Schnell O, Seufert J, Tschöpe D, Erdmann E: Herausforderung Diabetestherapie: Effekte von Glitazonen jenseits der Blutzuckerkontrolle. Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 949-954.
40. Siebenhofer A, Plank I, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR: Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4): CD003287.
41. Smith U, Gale EA: Does diabetes therapy influence the risk of cancer? Diabetologia 2009; 52: 1699-1708.
42. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE et al: Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study Brit Med J 2000; 321: 405-412.
43. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich IE: Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995; 333: 550-554.
44. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes (ACCORD study). N Engl J Med 2008; 358: 2545-2559.
45. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008: 358: 2560-2572.
46. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353: 2643-2653.
47. Tuomilent J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalamen H et al for the Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 344: 1343-1350.
48. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive glood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998, 352: 2001; 837-853.
49. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-865.
50. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C: Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. Health Technol Asess 2004; 8: 1-57
51. Wilde MJ, McTavish D: Insulin LisPro. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of diabetes mellitus. Drugs 1997; 54: 597-614.
52. Yki-Järvinnen H: The PROactive study: some answers, many questions. Lancet 2005, 366: 1241-1242.
53. Butler A. E., Campbell-Thompson M., Gurlo T., Dawson D. W., Atkinson M. & Butler P. C; Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. Diabetes 2013 Jul; 62(7): 2595-2604.26/07/2013
54. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Mariano V, Boscaro E, Bertolini F, Mancuso P, Quarna J, Marescotti M, Agostini C, Tiengo A, Avogaro A. Optimized glycaemic control achieved with add-on basal insulin therapy improves indexes of endothelial damage and regeneration in type 2 diabetic patients with macroangiopathy: a randomized crossover trial comparing detemir versus glargine. Diabetes Obes Metab. 2011 Aug;13(8):718-2 33.
55. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G.; A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia. 2008 Mar;51(3):408-16.
56. Dündar BN, Dündar N, Eren E.; Comparison of the efficacy and safety of insulin glargine and insulin detemir with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus receiving intensive insulin therapy. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2009;1(4):181-7.
57. Home PD, Lagarenne P.; Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. Diabetologia. 2009 Dec;52(12):2499-506.
58. Arzneitelegramm: Neues orales Antidiabetikum: DPP-IV-Hemmer Sitagliptin (Januvia), arzneitelegramm 2007; 38: 56-7
59. Arzneitelegramm: DPP-4-Hemmer Nr. 3: Saxagliptin (Onglyza). a-t 2009; 40: 105-6
60. Arzneitelegramm: orales Antidiabetikum Vildagliptin, a-t 2008; 39: 66-7
61. Kalra S: Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. Diabetes Ther. 2014 Dec;5(2):355-66.
62. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2015 Jan;75(1):33-59.
63. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris AG, Kasichayanula S, Bogle A, Iqbal N, List J, Griffen SC.: Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Diabetes Care. 2015 Mar;38(3):412-9.
64. Arzneitelegramm: Diabetesmittel Dapagliflozin, a-t 2013; 44: 1-3
65. Arzneitelegramm: Zweiter SGLT-2-Hemmer Canagliflozin bei Typ-2-Diabetes, a-t 2014; 45:45-7
66. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über das Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2 – Inhibitoren
67. arznei-telegramm: Diabetesmittel Dapagliflozin vom Markt. a-t 2014; 45: 14

68. Arzneitelegramm: Ketoazidose unter SGLT-2-Hemmern, a-t 2015; 45: 60
69. Derosa G, Maffioli P.: Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs: a systematic review.; Clin Ther. 2012 Jun;34(6):1221-36.
70. Österreichische Diabetesgesellschaft „Diabetes mellitus – Leitlinien für die Praxis – 2016“, Wien Klin Wochenschr 2016; 128: [Suppl. 2] S37–S225.
71. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes—2014, Diabetes Care 2014 Jan; 37(Supplement 1): S14-S80.
72. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes—2016, Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1): S1–S2

4.7.3. Harnsäurestoffwechsel

Gicht entsteht, wenn Harnsäurekristalle in Gelenken präzipitieren, was zu starken Schmerzen (Gichtanfall) und zu einer nachfolgenden Immunreaktion mit Knotenbildung (Tophi) bis zur Zerstörung des Gelenkes führen kann. Zwar ist die Hyperurikämie ein Risikofaktor (der Großteil der Harnsäure stammt aus dem endogenen Stoffwechsel; purinreiche Nahrung, Übergewicht und Alkoholkonsum erhöhen aber das Risiko eines Gichtanfalls), doch entwickeln viele hyperurikämische Patienten keinen Gichtanfall. Eine prophylaktische medikamentöse Harnsäuresenkung beim asymptomatischen Patienten auf Basis des Laborbefundes „Hyperurikämie“ ist deshalb – und nicht zuletzt aufgrund der Nebenwirkungen der verwendeten Präparate – nicht sinnvoll; hier sind diätetische Maßnahmen und Alkoholkarenz indiziert[1]. Die Therapie erfolgt erst ab dem Auftreten von Symptomen. Die Therapie des akuten Gichtanfalles erfolgt mit NSAR (z.B. Naproxen), Glucocorticoiden[5] (aufgrund der notwendigen kurzen Therapiedauer nebenwirkungsarm) oder Colchizin. Die Datenlage zu Colchizin ist aufgrund der lange zurückliegenden Einführung in die Therapie eingeschränkt; die Substanz ist aber bereits in niedriger Dosierung beim Gichtanfall effektiv und dann auch relativ gut verträglich. Bei höherer Dosierung treten zahlreiche Nebenwirkungen auf (Nausea und Durchfälle, selten auch Neutropenie, Panzytopenie, Polyneuropathie)[11,12].
Eine harnsäuresenkende Therapie ist indiziert, wenn mindestens ein gesicherter Gichtanfall aufgetreten ist oder bereits eine chronische Arthritis vorliegt, bei Tophi und Nierensteinanamnese, aber auch bei anamnestischen Gichtanfällen bei Hyperurikämie und eingeschränkter Nierenfunktion[12]. Standardpräparat zur Senkung der Harnsäure ist der Xanthinoxidasehemmer Allopurinol. Das Nebenwirkungsspektrum ist umfangreich: Allergische Reaktionen bis zum Stephens-Johnson-Syndrom, Übelkeit und Erbrechen, Leukopenie, Nierensteinbildung, Polyneuropathie sowie das Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom. Auch die Wechselwirkung mit den Purin-Antimetaboliten Azathioprin und 6-Mercaptopurin muss beachtet werden. In der Therapie des Gichtanfalls ist Allopurinol ungeeignet, da es den Anfall verlängern und verstärken kann. Vermehrte Gichtanfälle können aber auch bei Beginn einer Allopurinoltherapie auftreten[2].
Der Xanthinoxidasehemmer Febuxostat[4] senkt die Harnsäure wirkungsvoller als 300mg Allopurinol. In den ersten Monaten der Therapie, nicht jedoch in der Langzeittherapie, treten Gichtanfälle häufiger auf als unter Allopurinol, die Nebenwirkungsraten sind geringer als unter Allopurinol, das Nebenwirkungspotential entspricht im Wesentlichen dem des Allopurinols, wobei auch schwere Unverträglichkeitsreaktionen[8] und Agranulozytosen[11] aufgetreten sind. Die Cochrane Collaboration empfiehlt weitere Untersuchungen, da der Evidenzgrad der klinischen Studien sehr heterogen (*low to high*)[10] ist.
Urikosurika (Probenecid, Benzbromaron) erhöhen die Ausscheidung von Harnsäure über die Niere, sie gelten als ein überholtes therapeutisches Prinzip. An Nebenwirkungen treten Uratsteine in den ableitenden Harnwegen, gastrointestinale Beschwerden, Hepatotoxizität (Benzbromaron) und Arzneimittelinteraktionen auf[7]. Urikosurika hemmen die renale Ausscheidung vieler Arzneimittel, weshalb Urikosurika auch als Dopingmittel (Maskierungsmittel) gelten[13].

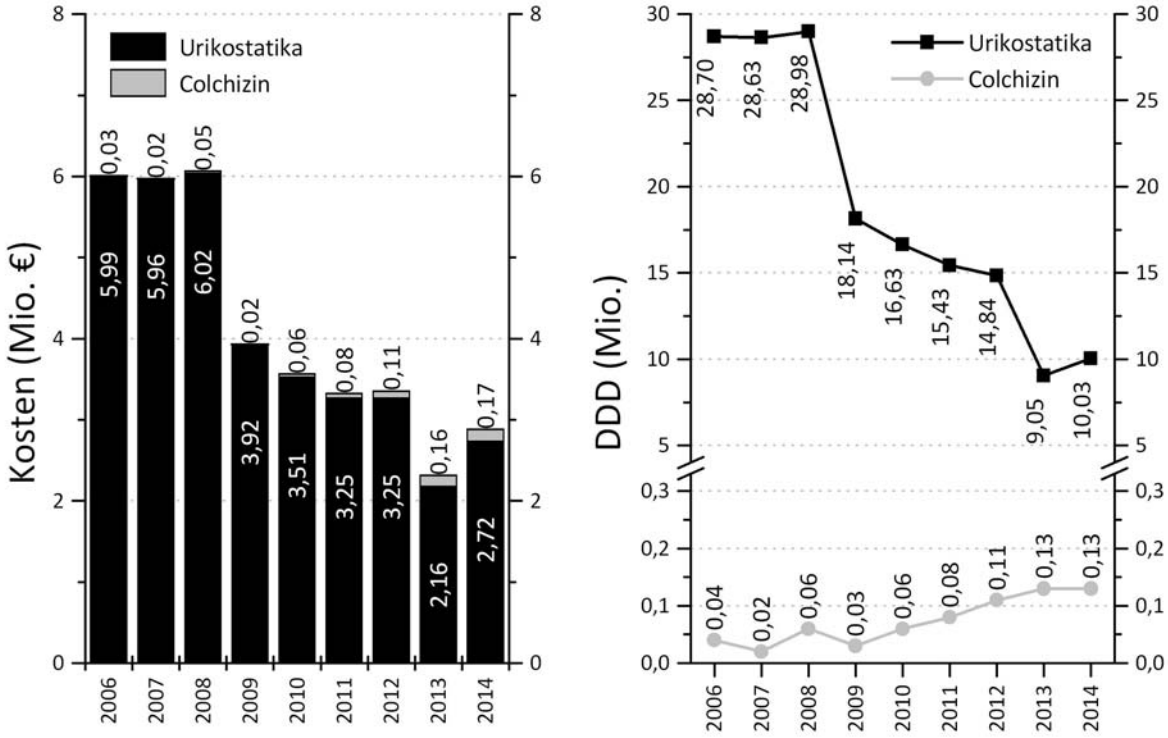

Abb. 4.7.6: Kosten und Verordnungen in der Therapie der Gicht (ohne Glucocorticoide und NSAR).

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Allopurinol	Urosin	3.249.000	3,2	705.000	0,22	-0,2
	Allopurinol "Sandoz"	1.936.000	7,5	385.000	0,20	0,2
	Allopurinol "Genericon"	1.298.000	10,0	248.000	0,19	0,0
	Allostad	1.244.000	7,8	242.000	0,19	0,1
	Allopurinol "Hexal"	650.000	14,9	124.000	0,19	0,0
	Purinol	621.000	16,0	124.000	0,20	0,1
	Zyloric	228.000	-2,9	50.000	0,22	0,1
	Allopurinol "G.L."	147.000	51,4	28.000	0,19	0,0
	Gichtex	38.000	16,9	10.000	0,26	0,0
Febuxostat	Adenuric	621.000	110,4	801.000	1,29	0,5
Colchizin	Colchicin "Agepha"	128.000	1,6	165.000	1,29	0,0
Summe		**10.161.000**	**10,8**	**2.883.000**	**0,28**	**11,8**

Tab. 4.7.9: Verordnungen Gichtmitteln (ohne Glucocorticoide und NSAR), 2014

Einsparpotential

Aufgrund der niedrigen Kosten und der geringen Preisdifferenz zwischen den verschiedenen Präparaten ergibt sich durch die Wahl der preisgünstigsten Allopurinol-Präparate für das Jahr 2014 in der Modellrechnung ein nur geringfügiges Einsparpotential.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Allopurinol	1.916.000	9.412.000	128.000	6,69	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**2.883.000**	**10.161.000**	**128.000**	**4,45**	

Tab. 4.7.10: Einsparpotential bei Gichtmitteln ohne Ersetzungen, 2014

Referenzen

1. Zhang W, Doherty M et al.: EULARr evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) Ann Rheum Dis, Oct 2006; 65: 1301 - 1311.
2. Zhang W, Doherty M et al. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006
3. Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC 3rd, Basile J, Bass L, Cole B, Doghramji PP, Guadagnoli GA, Hamburger F, Harford R, Lieberman JA 3rd, Mandel DR, Mandelbrot DA, McClain BP, Mizuno E, Morton AH, Mount DB, Pope RS, Rosenthal KG, Setoodeh K, Skosey JL, Edwards NL; European League Against Rheumatism. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. Postgrad Med. 2011 Nov;123(6 Suppl 1):3-36.
4. Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout., Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD008653.
5. Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, Janssen M, Van de Lisdonk EH. Systemic corticosteroids for acute gout. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD005521.
6. Arzneitelegramm: Neues Gichtmittel: Xanthinoxidasehemmmer Febuxostat, a-t 2010; 41: 25-7
7. Kaufmann P, Török M, Hänni A, Roberts P, Gasser R, Krähenbühl S.: Mechanisms of benzarone and benzbromarone-induced hepatic toxicity. Hepatology. 2005 Apr;41(4):925-35.
8. Arzneitelegramm: Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen unter Febuxostat, a-t 2012; 43:40
9. Kobayashi S, Ogura M, Hosoya T.: Acute neutropenia associated with initiation of febuxostat therapy for hyperuricaemia in patients with chronic kidney disease, J Clin Pharm Ther. 2013 Jun;38(3):258-61.
10. Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME.: Febuxostat for treating chronic gout. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD008653
11. Kiltz U, Alten R, Fleck M, Krüger K, Manger B, Müller-Ladner U, Nüsslein H, Reuss-Borst M, Schwarting A, Schulze-Koops H, Tausche A, Braun J: S2e-Leitlinie Gichtarthritis (fachärztlich), AWMF-Leitlinien Register Nummer: 060/005, Entwicklungsstufe: S2e, abgerufen von www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-005l_S2e_Gichtarthritis_2016-08.pdfam 17.1.2018
12. Underwood M: Gout., BMJ Clin Evid. 2015 Mar 19;2015. pii: 1120.
13. World Anti Doping Association, WADA List 2013, abgerufen von www.wada-ama.org/.../WADA-Prohibited-List-2013-EN.pdf

4.8. Tumortherapie

In der Therapie von Tumorerkrankungen kommen Substanzen mit unterschiedlichsten Wirkspektren und Wirkmechanismen zur Anwendung:

- **Zytostatika** hemmen die Zellteilung durch direkte Interaktion mit dem Zellteilungsapparat und seiner Bestandteile. Gemäß ihrer Natur werden sie weiter unterteilt in Chemotherapeutika, zytostatische Antibiotika und Pflanzengifte. Die meisten Zytostatika erfordern aufgrund ihrer Verabreichungsart, den Nebenwirkungen und der notwendigen Begleittherapie und Überwachung einen stationären Aufenthalt oder die Verabreichung im Rahmen eines tagesklinischen oder ambulanten Aufenthaltes in einem Schwerpunktkrankenhaus; diese Verordnungen sind hier nicht enthalten.
- **Tyrosinkinasehemmer** hemmen intrazelluläre Signale, die die Zellteilung steuern. Die spezifischen Rezeptoren sind nur bei gewissen Tumoren vorhanden und müssen diagnostisch nachgewiesen werden, weshalb diese Therapie auch als „spezifische Therapie“ bezeichnet wird.
- **Monoklonale Antikörper** können tumorspezifische Oberflächenmarker erkennen und binden; die Zellen werden dann durch das Immunsystem zerstört. Auch das Vorhandensein dieser Oberflächenmarker muss diagnostisch gesichert werden. Die Therapie mit Antikörpern wird auch als „Biologische Therapie“ bezeichnet. Nur zwei Antikörper zeigen hier relevante Verordnungszahlen: der anti-CD_{20}-Antikörper Rituximab (indiziert z.B. bei Lymphomen) und Trastuzumab, ein Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor HER2/neu (indiziert bei gewissen Tumoren von Mamma und Magen).
- **Endokrine Therapie**: Das Wachstum hormonsensitiver Tumoren kann durch Hormone, Hormonmodulatoren und Hormonsynthesehemmer gehemmt werden.

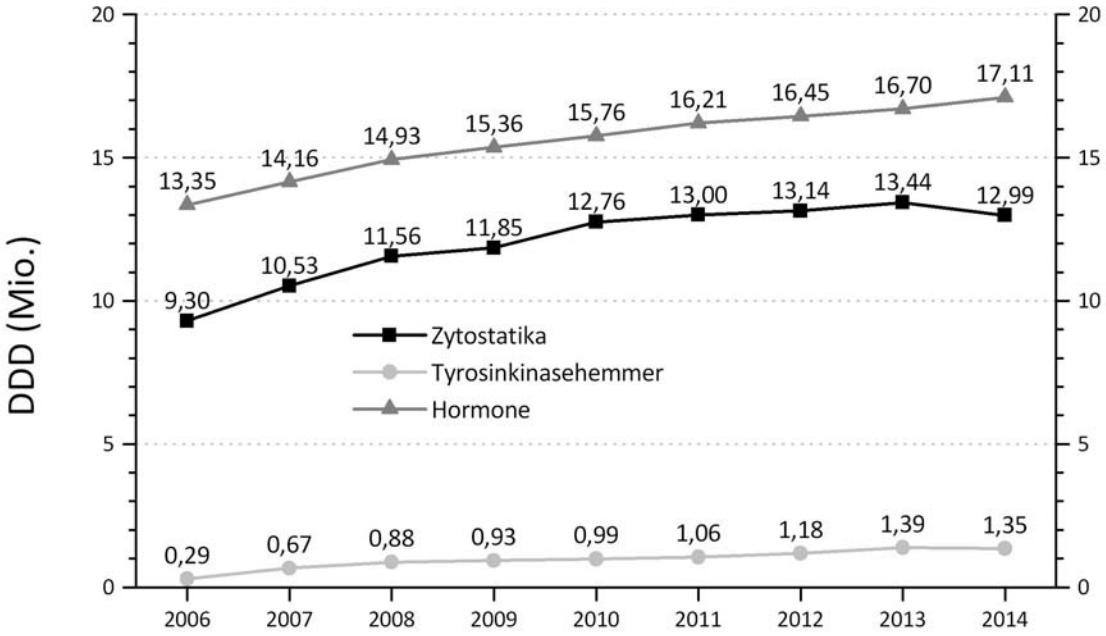

Abb. 4.8.1: Verordnungen von Substanzgruppen zur Therapie von Tumoren.

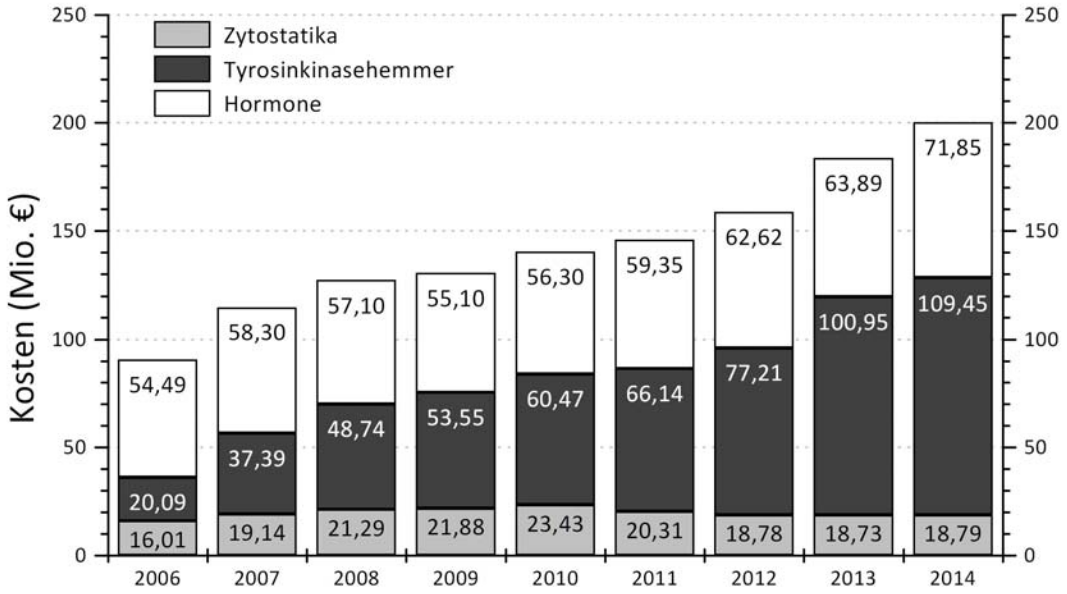

Abb. 4.8.2: Kosten der Substanzgruppen zur Therapie von Tumoren.

4.8.1. Zytostatika

Die Wirkung von Zytostatika beruht auf Hemmung der Zellteilung durch unterschiedlichste Wirkmechanismen. Die Verabreichung von Zytostatika erfolgt größtenteils im stationären Setting; vier oral verfügbare Zytostatika werden auch in nennenswerten Mengen im niedergelassenen Bereich verordnet: Methotrexat, Hydroxyharnstoff (Hydroxyurea), Capecitabin und Temozolomid.

Niedrig dosiertes Methotrexat kommt auch bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zum Einsatz (disease modifying antirheumatic drug, DMARD), dabei kann es zu Dosierungsfehlern kommen (Verwechslung „Rheumadosis“ 1x wöchentlich mit „Chemodosis“ 1x täglich, Todesfälle sind bekannt, die meisten Fehler geschehen bei stationärer Aufnahme) [19,20,21,22].

Substanz	Wirkmechanismus	Indikation
Methotrexat	Folsäurestoffwechsel	Leukämien, Solide Tumoren, DMARD
Capecitabin	5-Fluoruracil-Prodrug, Pyrimidinanalogon	metastasiertes kolorektales Karzinom, metastasiertes Mamma-Karzinom
Hydroxyharnstoff	Hemmung der Ribonukleotid-diphosphatreduktase	Chronisch myeloische Leukämie, Polycythämie, essentielle Thrombozythämie
Temozolomid	Alkylans	Glioblastom

Tab. 4.8.1: Übersicht über ausgewählte, im niedergelassenen Bereich gebräuchliche Zytostatika, ihren Wirkmechanismus und typische Indikationen.

4.8.2. Tyrosinkinaseinhibitoren

Tyrosinkinasen kommt in der Entstehung und Proliferation von gewissen Tumorerkrankungen als Rezeptoren für Wachstumssignale eine Schlüsselrolle zu. Bei den Tyrosinkinasehemmern handelt sich bei den meisten Substanzen um sogenannte „*designer-drugs*“, die speziell für die Hemmung von tumorspezifischen Rezeptortyrosinkinasen entwickelt wurden; einige Substanzen wirken auf mehrere Tyrosinkinasen, diese Substanzen werden als Multityrosinkinaseninhibitoren bezeichnet und eignen sich oft für die Therapie unterschiedlicher Tumorerkrankungen. Vor Therapiebeginn muss typischerweise das Vorhandensein einer Mutation einer spezifischen Rezeptortyrosinkinase aus Tumorproben oder Knochenmark-Aspirat nachgewiesen werden. Das für ein antitumoröses Wirkprinzip günstige Nebenwirkungsprofil[5] und die orale Bioverfügbarkeit ermöglichen eine Therapie im niedergelassenen und häuslichen Bereich. Die Therapiekosten von Tyrosinkinaseinhibitoren übersteigen dabei die Kosten für Cytostatika um ein Vielfaches; mit Glivec findet sich eine dieser Substanzen unter den Top 10 der umsatzstärksten Präparate. Die Entwicklungskosten seitens des Herstellers für Glivec werden dabei von herstellerunabhängigen Experten mit lediglich 74 Millionen Euro beziffert[3]. 2013 wurde das erste Generikum für Imatinib von der EMA zugelassen[2], wodurch sich relevante Einsparungen erwarten lassen.
Untenstehende Tabelle gibt einen Überblick über Wirkung und Indikationen von Tyrosinkinaseinhibitoren.

Freiname	Target	Indikationen
Imatinib	Abl, ARG, DDR_1, Bcr-Abl, c-Kit, PDGF	CML (BCR-abl pos.), GIST und weitere
Gefitinib	EGFR	EGFR-Mut. pos.
Erlotinib	$EGFR_1$	NSCLC, Pankreaskarzinom
Sunitinib	$VEGFR_{1-3}$, PDGF, c-Kit, FLT_3, CSF, RET	Nierenzellkarzinom, GIST
Sorafenib	$VEGFR_2$, $VEGFR_3$	Nierenzellkarzinom, Leberzellkarzinom
Dasatinib	Bcr-Abl, SRC	CML, Bcr-Abl pos. ALL
Lapatinib	EGFR, Her_2/neu	Mamma-CA (HER_2/neu+)
Nilotinib	Bcr-Abl	CML
Pazopanib	VEGFR, PDGFR, c-Kit	Nierenzellkarzinom

Tab. 4.8.2: Übersicht über Tyrosinkinaseinhibitoren, ihre Targets und ihre Indikationen.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Cyclophosphamid	Endoxan	6.000	22,8	13.000	2,27	-14,6
Chlorambucil	Leukeran	6.000	-5,9	65.000	10,91	0,0
Melphalan	Alkeran	5.000	-10,0	69.000	12,59	0,2
Bendamustin	Levact	1.000	-25,0	6.000	4,64	4,6
Lomustin	Lomustin	1.000	246,7	27.000	51,35	7,5
Temozolomid	Temodal	333.000	-3,3	1.745.000	5,24	2,0
	Temozolomid "Ratiopharm"	19.000	-3,1	81.000	4,24	0,7
Methotrexat	Ebetrexat	5.558.000	3,9	3.229.000	0,58	23,6
	Methotrexat "Lederle"	737.000	-5,2	304.000	0,41	0,8
	Methotrexat "Ebewe"	6.000	114,3	1.000	0,20	40,4
Thioguanin	Puri-Nethol	33.000	1,6	414.000	12,39	0,2
	Thioguanin "GSK"	3.000	0,4	46.000	14,92	0,9
Gemcitabin	Gemsol	1.000	272,4	25.000	29,97	2,1
Capecitabin	Xeloda	4.504.000	-26,5	3.742.000	0,83	-21,0
	Capecitabin "Sandoz"	289.000	-	129.000	0,45	-
	Capecitabin "Fresenius Kabi"	254.000	-	72.000	0,28	-
	Capecitabin "Teva"	131.000	-	59.000	0,45	-
	Capecitabin "Accord"	116.000	-	44.000	0,38	-
	Capecel	103.000	-	38.000	0,37	-
	Capecitabin "Stada"	73.000	-	21.000	0,29	-
	Capecitabin "Medac"	18.000	-	8.000	0,42	-
Azacitidin	Vidaza	1.000	58,0	301.000	427,55	0,0
Vinorelbin	Navelbine	25.000	1,1	944.000	37,87	-0,1
Etoposid	Vepesid	17.000	-22,4	25.000	1,52	0,0
Epirubicin	Farmorubicin	3.000	2,5	23.000	7,49	3,3
	Epirubicin "Accord"	2.000	-39,4	12.000	6,30	0,0
Idarubicin	Zavedos	1.000	66,0	9.000	17,10	-2,5
Mitamycin	Mitomycin C	98.000	11,9	96.000	0,98	0,5
Carboplatin	Carboplatin "Accord"	1.000	20,3	4.000	6,77	-0,7
Hydroxycarbamid	Litalir	147.000	5,0	400.000	2,71	-27,8
	Hydroxyurea "Medac"	52.000	4,5	141.000	2,71	-43,7
Tretinoin	Vesanoid	3.000	12,8	52.000	19,78	0,0
Topotecan	Hycamtin	3.000	-4,7	221.000	78,69	-0,1
Mitotan	Lysodren	3.000	6,6	179.000	64,81	0,0
Bexaroten	Targretin	6.000	12,3	532.000	88,43	0,0
Anagrelid	Thromboreductin	428.000	3,3	3.512.000	8,20	-0,1
Rituximab	Mabthera	6.000	24,4	383.000	59,07	-4,0
Trastuzumab	Herceptin	4.000	>1.000,0	218.000	59,90	-57,9
Aminolaevulinsäure	Ameluz	4.000	-57,1	22.000	6,04	0,0
Imatinib	Glivec	376.000	4,4	33.511.000	89,13	0,0
Gefitinib	Iressa	43.000	-9,3	3.524.000	82,09	0,0
Erlotinib	Tarceva	106.000	-9,1	5.498.000	52,06	-0,6
Sunitinib	Sutent	83.000	6,5	7.609.000	91,91	0,0
Sorafenib	Nexavar	283.000	-17,2	5.178.000	18,30	0,1
Dasatinib	Sprycel	35.000	16,8	5.494.000	156,92	-0,2
Lapatinib	Tyverb	19.000	-43,2	1.214.000	62,43	0,0
Nilotinib	Tasigna	77.000	-6,2	5.901.000	76,15	-0,5
Everolimus	Afinitor	63.000	-1,7	8.607.000	137,54	2,4
	Votubia	7.000	81,4	1.053.000	159,82	5,9
Pazopanib	Votrient	94.000	-1,7	5.470.000	58,33	0,0
Bosutinib	Bosulif	3.000	261,7	567.000	187,82	8,8
Vemurafenib	Zelboraf	28.000	-52,4	2.212.000	78,92	-2,2
Crizotinib	Xalkori	17.000	68,0	2.953.000	174,48	2,4
Axitinib	Inlyta	18.000	-1,6	2.996.000	166,06	-2,8
Ruxolitinib	Jakavi	94.000	90,3	8.510.000	90,52	-30,9
Ponatinib	Iclusig	3.000	758,3	781.000	252,89	-2,3
Ibrutinib	Imbruvica	1.000	-	169.000	219,84	-
Summe		**14.353.000**	**-3,3**	**128.938.000**	**8,98**	**11,0**

Tab. 4.8.3: Verordnungen von Cytostatika, monoklonalen Antikörpern (biologische Therapie) und Tyrosinkinaseinhibitoren, 2014

4.8.3. Endokrine Therapie

In der Therapie hormonsensitiver Tumore werden Hormone, Hormonantagonisten, Hormonrezeptormodulatoren und Hormonsynthesehemmer verwendet.

Hormone

GnRH-Analoga (Leuprorelin, Triptorelin, Goserelin, Buserelin) sind Agonisten am GnRH-Rezeptor in der Hypophyse (GnRH: Gonadotropin-Release-Hormon, Gonadoliberin). Sie stören die physiologisch pulsatile Stimulation der Rezeptoren und unterdrücken damit die Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierenden Hormon (FSH) und in Folge der Sexualhormone („Chemische Kastration"). Sie werden bei fortgeschrittenem Prostata-Karzinom und Mamma-Karzinom, aber auch bei Endometriose, zur „Ruhigstellung" der Ovarien bei zytostatischer Chemotherapie und bei Pubertas präcox angewandt. Bei Zoladex, Trenantone und Suprefact handelt es sich um Kunststoffimplantate zur subcutanen Implantation mittels Applikator (großlumige Kanüle). Die Anwendung in der In-Vitro-Fertilisation[7] ist von der Erstattung ausgenommen.

SERMs

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) wirken in unterschiedlichen Geweben als Agonist oder Antagonist am Östrogenrezeptor. Tamoxifen und Raloxifen finden Anwendung in der Therapie des metastasierenden Mamma-Karzinoms[8,11], aber auch in der Hormonersatztherapie bei klimakterischem Syndrom und in der Osteoporosetherapie. Raloxifen ist nur zur Behandlung und Prävention der Osteoporose zugelassen. Die Anwendung von SERMs in der Primärprävention des Mamma-Karzinoms ist umstritten, da es unter Langzeittherapie zu gesteigerter Inzidenz von Lungenembolie und Endometrium-Karzinomen kommt[4,6,8].

Hormonantagonisten

Fulvestrant bindet an den Östrogenrezeptor, zeigt dabei antagonistische Wirkungen und führt zusätzlich zur Degradation der Rezeptoren (selective estrogen receptor degrader, SERD). Die Substanz eignet sich aber als Kombinationspartner zur SERMs in der Therapie des metastasierenden Mamma-Karzinoms[9,11,14,15].
Die Antiandrogene Bicalutamid und Flutamid eignen sich in der Therapie des fortgeschrittenen Prostata-Karzinoms mit hohem Progressionsrisiko und auch adjuvant zur radikalen Prostatektomie, wenngleich kein positiver Einfluss auf die Sterblichkeit gezeigt werden konnte[10,13]. Der Vorteil von Bicalutamid besteht in der längeren Halbwertszeit und besseren Verträglichkeit. In der frühen Behandlung von Patienten mit lokalisiertem Prostata-Karzinom ist das Präparat aufgrund erhöhter Mortalität ungeeignet[12].
Enzalutamid hemmt zusätzlich den Androgenrezeptor-Signalweg und eignet sich daher auch zur Therapie des ansonsten therapie- und kastrationsresistenten metastasierenden Prostatakarzioms[18].

Aromatasehemmer

Abiratenon hemmt die Steroid-17α-Hydroxylase, ein Schlüsselenzym der Teststeron- und Östrogensynthese; dies führt zu reduzierter Hormonsynthese in Prostata und Testes, aber auch der Nebenniere, weshalb eine Substitution von Glucocorticoiden erforderlich ist[16,17]. Abiratenon ist zugelassen beim metastasierenden kastrationsresistenten Prostatakarzinom bei Versagen der Chemotherapie[18].
Die Aromatasehemmer Anastrozol, Letrozol und Exemestan werden bei fortgeschrittenem Mamma-Karzinom bei postmenopausalen Frauen eingesetzt[8,9]. Von Anastrozol und Letrozol

sind seit 2010 Generika verfügbar, die bei konsequenter Verschreibung eine Kostenreduktion auf etwa ein Drittel erbringen würden.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Medroxyprogesteron	Farlutal	20.000	-2,3	105.000	5,23	0,2
Buserelin	Suprecur	2.000	15,5	14.000	5,79	0,0
	Suprefact	2.000	-25,5	103.000	63,05	-1,0
Leuprorelin	Eligard	2.026.000	4,3	4.574.000	2,26	-0,6
	Trenantone	1.390.000	-3,6	6.908.000	4,97	0,0
	Sixantone	414.000	5,0	1.195.000	2,89	0,0
	Enantone	66.000	-9,7	432.000	6,54	0,0
	Leuprorelin "Sandoz"	40.000	69,3	236.000	5,89	0,0
Goserelin	Zoladex	814.000	-10,5	4.670.000	5,74	0,4
Triptorelin	Pamorelin	296.000	14,6	1.167.000	3,94	-0,2
	Decapeptyl	34.000	13,5	234.000	6,88	0,3
Histrelin	Vantas	1.000	-75,0	2.000	3,31	0,0
Tamoxifen	Nolvadex	1.304.000	-1,5	1.112.000	0,85	0,0
	Tamoxifen "Ratiopharm"	535.000	29,8	416.000	0,78	-0,1
	Tamoxifen "Sandoz"	364.000	19,9	274.000	0,75	0,3
	Tamoxifen "Arcana"	212.000	-15,8	164.000	0,77	0,0
	Ebefen	119.000	-6,2	96.000	0,81	0,0
Fulvestrant	Faslodex	408.000	5,0	5.717.000	14,00	-0,1
Flutamid	Flutastad	21.000	-18,9	33.000	1,60	9,4
Bicalutamid	Casodex	812.000	-8,7	1.557.000	1,92	0,3
	Bicalutamid "Genericon"	497.000	-3,8	788.000	1,59	-1,0
	Bicalutamid "Actavis"	340.000	4,2	510.000	1,50	-1,5
	Bicalutamid "Ratiopharm"	338.000	9,1	498.000	1,47	-1,5
	Bicalutamid "Plus Pharma"	155.000	28,6	231.000	1,49	-3,0
	Androbloc	147.000	-13,5	227.000	1,55	-1,9
	Bicalutamid "Bluefish"	130.000	3,0	191.000	1,47	-2,1
	Bicalutamid "Stada"	106.000	7,4	152.000	1,44	-2,4
	Bicalutamid "G.L."	42.000	29,2	60.000	1,42	-1,8
	Bicalutamid "Ranbaxy"	11.000	-20,3	14.000	1,33	0,0
	Bicalutamid "Hikma"	1.000	18,8	1.000	1,51	-8,3
	Bicalutamid "Kabi"	1.000	-48,5	1.000	1,79	-0,1
Enzalutamid	Xtandi	60.000	600,3	7.057.000	116,84	-4,2
Anastrozol	Arimidex	2.285.000	-7,0	3.435.000	1,50	-7,1
	Anastrozol "Sandoz"	310.000	31,2	462.000	1,49	0,0
	Anastrozol "Ratiopharm"	265.000	12,1	382.000	1,44	0,2
	Anastrozol "Genericon"	246.000	7,5	355.000	1,44	0,4
	Anastrozol "Actavis"	107.000	34,0	126.000	1,18	-12,6
	Anastrozol "Arcana"	67.000	6,8	98.000	1,45	0,0
	Anastrozol "Bluefish"	62.000	37,6	66.000	1,07	-18,9
	Anastrozol "Stada"	60.000	79,4	61.000	1,02	-23,1
	Anastrolan	45.000	40,0	55.000	1,21	-8,7
	Anastrozol "Medico Uno"	9.000	1.000,0	10.000	1,09	-24,2
	Nastrin	4.000	-13,6	5.000	1,03	-21,6
	Anastrozol "Kabi"	3.000	395,2	4.000	1,39	0,0
	Anastrozol "Ranbaxy"	1.000	-65,0	2.000	1,46	0,0
Letrozol	Femara	1.467.000	-7,2	2.975.000	2,03	-17,8
	Letrozol "Sandoz"	286.000	51,8	571.000	2,00	-0,4
	Letrozol "Ratiopharm"	121.000	30,3	242.000	1,99	-0,1
	Letrozol "Genericon"	113.000	20,1	221.000	1,96	-0,5
	Letrozol "Actavis"	69.000	86,5	123.000	1,79	-8,3
	Letrozol "Bluefish"	44.000	67,3	80.000	1,80	-8,2
	Letrozol "Accord"	41.000	91,3	74.000	1,80	-6,7
	Letrozol "Stada"	37.000	105,9	68.000	1,81	-8,5
	Letrozol "Arcana"	27.000	29,0	54.000	1,97	-0,8
	Letrofam	23.000	49,8	41.000	1,82	-6,8
	Letrozol "Kabi"	2.000	3,8	3.000	2,02	0,0
Exemestan	Aromasin	300.000	5,1	885.000	2,95	0,0
	Exemestan "Ratiopharm"	40.000	24,3	93.000	2,33	0,2
	Exemestan "Accord"	33.000	128,5	65.000	1,98	0,0
Degarelix	Firmagon	142.000	10,0	787.000	5,53	0,6
Abiratenon	Zytiga	199.000	18,4	21.770.000	109,40	-3,6
Summe		**17.115.000**	**2,5**	**71.851.000**	**4,20**	**9,7**

Tab. 4.8.4: Verordnung von Substanzen zur endokrinen Therapie, 2014.

Einsparpotential

Zur Kalkulation eines potenziellen Einsparpotentials in der Tumortherapie wurde bei Substanzen zur endokrinen Therapie, von denen Generika verfügbar sind, auf Basis der Wahl des jeweils günstigsten Generikums gerechnet. Dies hätte im Jahr 2014 eine Ersparnis von etwa 7,8 Mio. € erbracht. Weiteres Einsparpotential lässt sich durch das Ersetzen von Letrozol und Exemestan durch Anastrozol errechnen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Leuprorelin	13.345.000	3.936.000	4.454.000	33,38	Preisgünstigstes Präparat
Triptorelin	1.401.000	330.000	100.000	7,12	
Tamoxifen	2.063.000	2.534.000	162.000	7,83	
Bicalutamid	4.229.000	2.578.000	775.000	18,33	
Anastrozol	5.059.000	3.464.000	1.491.000	29,47	
Letrozol	4.453.000	2.231.000	460.000	10,33	
Exemestan	1.043.000	373.000	305.000	29,25	
Summe	**71.851.000**	**17.115.000**	**7.747.000**	**10,78**	

Tab. 4.8.5: Einsparpotential in der endokrinen Therapie ohne Erstzungen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Leuprorelin	13.345.000	3.936.000	4.454.000	33,38	Preisgünstigstes Präparat
Triptorelin	1.401.000	330.000	100.000	7,12	
Tamoxifen	2.063.000	2.534.000	162.000	7,83	
Bicalutamid	4.229.000	2.578.000	775.000	18,33	
Anastrozol	5.059.000	3.464.000	1.491.000	29,47	
Letrozol	4.453.000	2.231.000	2.103.000	47,23	Ersetzen durch Anastrozol
Exemestan	1.043.000	373.000	628.000	60,19	
Summe	**71.851.000**	**17.115.000**	**9.713.000**	**13,52**	

Tab. 4.8.6: Einsparpotential in der endokrinen Therapie mit Ersetzungen.

„Alternative Substanzen“ für die Tumortherapie

Die Datenqualität zum Nutzen von Mistelpräparaten in der Tumortherapie hinsichtlich Verlängerung des Überlebens oder der Verbesserung der Lebensqualität wird als niedrig eingestuft[22]. Auch existiert kein eingener ATC-5 Eintrag, die Substanzen finden sich unter „Andere therapeutische Produkte“ (V03AX). In einem Review musste die Cochrane Collaboration 58 von 80 Studien aufgrund methodischer Mängel ausschließen, zudem wurde ein hohes Risiko von Publication Bias festgestellt[21]. Trotzdem gibt es zunehmend Hinweise auf Wirksamkeit hinsichtlich Verlängerung des Überlebens oder der Verbesserung der Lebensqualität, weshalb eine systematische Untersuchung im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien gefordert wird, Patienten unter Misteltherapie sollten „ermutigt werden, an klinischen Studien teilzunehmen“[22].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Mistelpräparate	Helixor	319.000	3,3	980.000	3,07	12,4
	Iscador	185.000	6,5	436.000	2,36	4,6
Enzyme	Wobe-Mugos	23.000	2,6	164.000	7,20	0,4
Summe		**526.000**	**4,4**	**1.580.000**	**3,00**	**8,5**

Tab. 4.8.7: Verordnung von „Alternativen Substanzen“ zur Tumortherapie, 2014

Referenzen

1. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R (Herausgeber): Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie, ecomed-Verlag 2013, ISBN 978-3-609-51217-4
2. European Medicines Agency: Imatinib Teva, EMA/379144/2013; EMEA/H/C/002585, EPAR summary for the public, abgerufen von ema.europa.eu
3. Koberstein H, Nowak D und Randerat A: Überteuerte Medikamente – Die Ausrede der Pharmaindustrie, Manuskript zur Sendung Frontal21 vom 30. April 2013, ZDF; abgerufen von www.zdf.de
4. Brunton L (Editor): Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition, McGraw-Hill, 2006, ISBN 0-07-142280-3
5. Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, Lipp HP., Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. Curr Drug Metab. 2009 Jun;10(5):470-81
6. Zeller WJ: Immuntherapeutika und Zytostatika, in: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg): Arzneiverordnungsreport 2011, Springer Verlag Heidelberg, ISBN 978-3-642-21991-7
7. Pavone ME, Bulun SE.: Clinical review: The use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. J Clin Endocrinol Metab. 2013 May;98(5):1838-44.
8. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, Buyse M, Baum M, Buzdar A, Colleoni M, Coombes C, Snowdon C, Gnant M, Jakesz R, Kaufmann M, Boccardo F, Godwin J, Davies C, Peto R.Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol. 2010 Jan 20;28(3):509-18.
9. Howell A, Dowsett M.:Endocrinology and hormone therapy in breast cancer: aromatase inhibitors versus antioestrogens. Breast Cancer Res. 2004;6(6):269-74.
10. Dreicer R, Bajorin DF, McLeod DG, Petrylak DP, Moul JW.New data, new paradigms for treating prostate cancer patients--VI: novel hormonal therapy approaches. Urology. 2011 Nov;78(5 Suppl): S494-8.
11. Arzneitelegramm: Adjuvante Aromatasehemmer bei Brustkrebs - aktueller Kenntnisstand, arzneitelegramm 2009; 40: 56-9
12. Arzneitelegramm: Trend zu erhöhter Sterblichkeit unter Bicalutamid, Arzneitelegramm 2003; 34: 88
13. Arzneitelegramm: Casodex bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom? Arzneitelegramm 2008; 39: 41-2
14. Mehta S, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, Lew DL, Hayes DF, Gralow JR, Livingston RB, Hortobagyi GN.: Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012 Aug 2;367(5):435-44.
15. Arzneitelegramm: Fulvestrant (Faslodex) bei fortgeschrittenem Brustkrebs, Arzneitelegramm 2004; 35: 38-9
16. Auchus RJ, Yu MK, Nguyen S, Mundle SD: Use of prednisone with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. Oncologist. 2014 Dec;19(12):1231-40.
17. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttmann H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators.Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):138-48.
18. Litwin MS, Tan HJ.: The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. JAMA. 2017 Jun 27;317(24):2532-2542.
19. Clegg NJ, Wongvipat J, Joseph JD, Tran C, Ouk S, Dilhas A, Chen Y, Grillot K, Bischoff ED, Cai L, Aparicio A, Dorow S, Arora V, Shao G, Qian J, Zhao H, Yang G, Cao C, Sensintaffar J, Wasielewska T, Herbert MR, Bonnefous C, Darimont B, Scher HI, Smith-Jones P, Klang M, Smith ND, De Stanchina E, Wu N, Ouerfelli O, Rix PJ, Heyman RA, Jung ME, Sawyers CL, Hager JH.: ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. Cancer Res. 2012 Mar 15;72(6):1494-503.
20. Rathkopf D, Scher HI.: Androgen receptor antagonists in castration-resistant prostate cancer. Cancer J. 2013 Jan-Feb;19(1):43-9.
21. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M., Mistletoe therapy in oncology. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD003297.
22. Ostermann T, Raak C, Büssing A.: Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review. BMC Cancer. 2009 Dec 18; 9:451.

4.9. Respirationstrakt und Allergie

Von diesem Kapitel werden die Rhinologika, Mukolytika und Antitussiva, Arzneimittel für Asthma und COPD, Arzneimittel für Mukoviszidose und Antihistaminika dargestellt, wobei die Gliederung nach Indikationen erfolgt, abweichend von der Einstufung nach ATC.

4.9.1. Rhinologika

Rhinologika dienen zur Lokaltherapie bei hauptsächlich allergischer Symptomatik, die auf die Nase beschränkt sind, wie z.B. der allergischen Rhinitis. Zum Einsatz kommen alpha-Agonisten (alpha-Sympathomimetika), Cromoglicinsäure, Antihistaminika und Glucocorticoide.
Von den einst zahlreichen alpha-Sympathomimetika ist nur noch Naphazolin verblieben, weitere Substanzen sind rezeptfrei erhältlich und werden nicht erstattet. Die Wirkung beruht auf Schleimhautabschwellung und Vasokonstriktion, dies verbessert die behinderte Nasenatmung. Nach Abklingen der Wirkung kommt zu einem Rebound-Phänomen mit überschießender Schwellung, die zur kontinuierlichen Weiterverabreichung anregt[52]. Eine andauernde Vasokonstriktion kann jedoch zu lokaler Minderperfusion führen, was zu verminderter Schleimbildung, Borkenbildung bis hin zu Nekrosen führen kann („Privinismus“, nach einem Prototyp-Präparat der alpha-Sympathomimetika benannt)[50]. Die Anwendung der abschwellenden Substanzen soll deshalb zeitlich beschränkt bleiben (max. 7 Tage). Rhinologika, die adrenerge Substanzen enthalten, gelten als Dopingmittel[51]. Die Cochrane Collaboration kann mangels Evidence bei Patienten mit grippalen Infekten keine Effektivität von Einzelgaben beschreiben, in der wiederholten Anwendung ergeben sich zwar Hinweise für eine subjektive Wirkung, deren Evidenzgrad für verlässliche Schlüsse aber nicht ausreicht[52].
Der Mastzelldegranulationshemmer Cromoglicinsäure kann bei prophylaktischem Gebrauch das Auftreten allergischer Symptome verhindern. Levocabastin ist ein H_1-Antihistaminikum, das nur bei Auftreten allergischer Symptome angewendet werden soll. Sedierende Nebenwirkungen sind bei topischer Applikation nicht zu erwarten[49].
Topische Glucocorticoide bewirken eine Abschwellung der Nasenschleimhaut und verminderte Schleimproduktion. Bei grippalem Infekt konnte ein Review der Cochrane Collaboration keine Evidence hinsichtlich Symptomlinderung erheben und empfiehlt kontrollierte klinische Studien[54]; bei chronischer Rhinosinusitis liegen sich Hinweise auf Linderung der Symptomatik vor, allerdings auf niedrigem Evidenzgrad[54], wobei keine Substanz besondere Vorteile zeigt[55]. Die typische Nebenwirkung ist Nasenbluten, das Auftreten systemischer Nebenwirkungen ist besonders bei längerfristigen Applikation möglich[52].

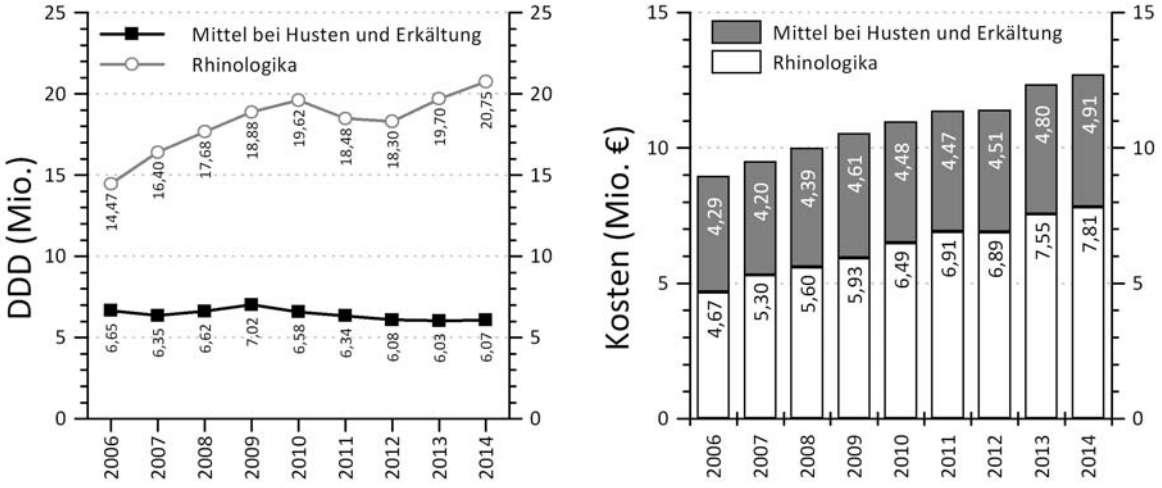

Abb. 4.9.1: Verordnungen (nach DDD) und Kosten bei Rhinologika und Mitteln bei Husten und Erkältung.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Amidephrin	Fentrinol	1.074.000	2,3	148.000	0,14	2,0
Oxymetazolin	Nasivin	447.000	-3,8	86.000	0,19	4,9
	Nasiben	133.000	12,3	26.000	0,20	5,4
Xylometazolin	Otrivin	206.000	61,5	33.000	0,16	16,7
	Ratiosoft	7.000	16,0	1.000	0,15	11,6
Naphazolin	Rhinon	483.000	1,9	20.000	0,04	0,1
	Coldan	467.000	6,6	24.000	0,05	0,0
	Rhinoperd	27.000	9,5	1.000	0,05	0,0
Tramazolin	Rhinospray	8.000	14,4	1.000	0,16	3,3
Phenylephrin	Vibrocil	173.000	-20,4	25.000	0,14	5,8
Naphazolin	Coldistan	307.000	5,7	26.000	0,09	0,3
	Luuf	8.000	543,2	1.000	0,17	9,4
Ephedrin	Coldargan	320.000	-0,6	60.000	0,19	2,0
Xylometazolin	Nasic	41.000	-6,8	8.000	0,20	7,7
	Otrivin	8.000	>1.000,0	2.000	0,21	5,9
Cromoglicinsäure	Lomusol	39.000	-11,1	32.000	0,81	0,0
	Cromoglin	19.000	-6,5	15.000	0,76	0,0
	Allergo-Comod	1.000	2,8	1.000	0,79	0,0
Levocabastin	Livostin	791.000	-4,1	266.000	0,34	0,0
Azelastin	Allergodil	366.000	-8,6	177.000	0,48	0,0
Budesonid	Rhinocort	1.495.000	-10,7	647.000	0,43	0,1
Fluticason	Flixonase	434.000	-10,4	227.000	0,52	0,0
Mometason	Nasonex	8.043.000	-14,0	3.269.000	0,41	-7,3
	Mometason "Hexal"	962.000	-	194.000	0,20	-
	Mometason "Ratiopharm"	614.000	-	129.000	0,21	-
Triamcinolon	Nasacort	89.000	-8,8	45.000	0,51	0,0
Fluticason-Furoat	Avamys	2.870.000	-7,6	1.311.000	0,46	0,0
Azelastin/Fluticason	Dymista	1.225.000	>1.000,0	996.000	0,81	-0,2
Retinol, Tocopherol	Coldistop	69.000	3,3	10.000	0,15	29,7
Pseudoephrin-Komb.	Clarinase	20.000	516,7	20.000	1,03	10,2
Summe		**20.747.000**	**5,30**	**7.804.000**	**0,38**	**-1,8**

Tab. 4.9.1: Verordnung von Rhinologika, 2014.

Komb.: Kombinationen

4.9.2. Mukolytika und Antitussiva

Antitussiva werden bei nichtproduktivem Husten eingesetzt, besonders in der Nacht und bei belastenden Symptomen[32,35]. Die einzige erstattungsfähige Substanzgruppe besteht aus Codein und verwandten Substanzen (Dihydrocodein, Nicocodin), also schwachen Opiaten mit direkter Wirkung auf das Hustenzentrum. Es bestehen teilweise einschränkende Abgabebestimmungen (z.B. Kassenzeichen "F14": *Die Arzneispezialität ist nur für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 14. Lebensjahr in den Grünen Bereich des Erstattungskodex aufgenommen*). Zusammenfassende Bewertungen sprechen dem Codein jedoch eine Wirkung auf Placeboniveau zu, oder die Datenlage erlaubt keine Aussagen[31,33,37]. Nach einer Häufung von Todesfällen wurde 2015 die Anwendung durch die EMA weiter eingeschränkt, die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren ist nun kontraindiziert. Die Sicherheitsinformation führt zudem aus: *Da Husten und Erkältungen selbstlimitierende Erkrankungen sind, also üblicherweise auch ohne eine spezifische Therapie von selbst abheilen, und darüber hinaus die Datenlage, dass Codein eine wirksame Therapie bei Husten darstellt, beschränkt ist, ist eine Codein-Therapie kritisch auf ihre individuelle Notwendigkeit zu hinterfragen*[56].

Mukolytika sollen zähen Schleim in den Bronchien lösen und das Abhusten erleichtern (die gleichzeitige Gabe von Antitussiva ist daher kontraindiziert). Als Indikationen werden neben akuten Infekten COPD und Asthma angeführt. Tatsächlich ist die Wirkung kaum durch hochqualitative Studien belegt, es existiert außerdem keine einheitliche Definition des Therapieziels „Verhinderung der Exazerbation"[30,34,36]. Im Mittelpunkt der Therapie stehen ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Rauchentwöhnung sowie eine entsprechende Therapie der Grunderkrankungen COPD und Asthma bronchiale.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Acetylcystein	Aeromuc	1.284.000	0,3	288.000	0,22	0,0
	Mucobene	1.162.000	6,1	270.000	0,23	-0,3
	Acetylcystein "Hexal"	1.063.000	-4,5	238.000	0,22	-0,1
	Fluimucil	216.000	11,8	50.000	0,23	-0,7
	Husten ACC "Hexal"	7.000	-15,8	2.000	0,28	4,6
Bromhexin	Bisolvon	3.000	48,3	2.000	0,68	6,4
Ambroxol	Ambroxol "Genericon"	507.000	-6,8	254.000	0,50	-2,7
	Ambrobene	376.000	5,9	210.000	0,56	-0,3
	Ambrohexal	107.000	11,3	64.000	0,59	0,7
	Ambroxol "1A Pharma"	34.000	16,5	21.000	0,63	0,0
	Mucosolvan	29.000	-11,0	33.000	1,13	2,1
Ambroxol/Clenbuterol	Mucospas	233.000	-6,8	100.000	0,43	-0,1
Dornase Alpha	Pulmozyme	83.000	0,8	2.127.000	25,57	-0,1
Mannit	Bronchitol	1.000	1,0	33.000	30,96	-0,1
Dihydrocodein	Paracodin	769.000	3,8	598.000	0,78	18,6
	Codipertussin	149.000	-8,0	221.000	1,48	-0,3
Dihydrocodein-Komb.	Resyl	564.000	-0,5	129.000	0,23	0,0
Acetylcystein	Tuscalman	2.000	-71,1	1.000	0,27	-37,9
Kombinationspräparate	Influbene	8.000	22,9	29.000	3,75	1,7
	Grippostad C	2.000	-33,8	3.000	1,47	3,9
	Wick Vaporub	2.000	-13,2	1.000	0,73	-1,5
	Scottopect	1.000	-32,8	1.000	1,01	2,4
Summe		**6.604.000**	**0,5**	**4.905.000**	**0,74**	**1,8**

Tab. 4.9.2: Verordnungen von Mitteln bei Husten und Erkältung

4.9.3. Asthma und COPD

Asthma ist eine entzündliche Atemwegserkrankung mit bronchialer Übererregbarkeit und reversibler variabler Obstruktion. Die Erkrankung besitzt eine allergische Komponente und beginnt typischerweise im Kindesalter[17]. Die COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) hingegen ist durch strukturelle Veränderungen (obstruktive Bronchitis, Lungenemphysem) gekennzeichnet und entsteht typischerweise auf der Basis langjährigen Rauchens und/oder beruflicher Staubexposition. Die Therapie beider Erkrankungen erfolgt nach einem Stufenschema, das β-Sympathomimetika, Glucocorticoide, Anticholinergika und weitere Substanzen umfasst; mehrere Therapieschemata sind gebräuchlich[1,6,9,21,24,25,38].

Asthmatherapeutika werden hinsichtlich ihrer Wirkung in „Reliever" (inhalative kurzwirksame β_2-Sympathomimetika zur symptomatischen Akutbehandlung), „Preventer" (Anticholinergika, systemische Glucocorticoide) und „Controller" (Dauermedikation, nicht im akuten Anfall geeignet) eingeteilt. Zu den Controllern zählen inhalative und systemische Glucocorticoide, langwirksame β_2-Sympathomimetika, orales Theophyllin und Montelukast. In der Therapie des allergischen/saisonalen Asthma spielen Antihistaminika, aber teilweise auch die Hyposensibilisierung eine besondere Rolle (siehe Kapitel „Allergie").

Die Basis der COPD-Therapie ist die Entwöhnung vom Rauchen. Raucher sollen in jedem Alter und bei jeder Gelegenheit ermuntert werden, das Rauchen aufzugeben (die Einnahmen der Republik Österreich aus der Tabaksteuer betrugen im Jahr 2011 1,57 Mrd. €)[26].
Die inhalative Therapie der COPD erfolgt entsprechend der Symptomatik[8,22,43,44], wobei diverse Guidelines etabliert sind[1,27,44].

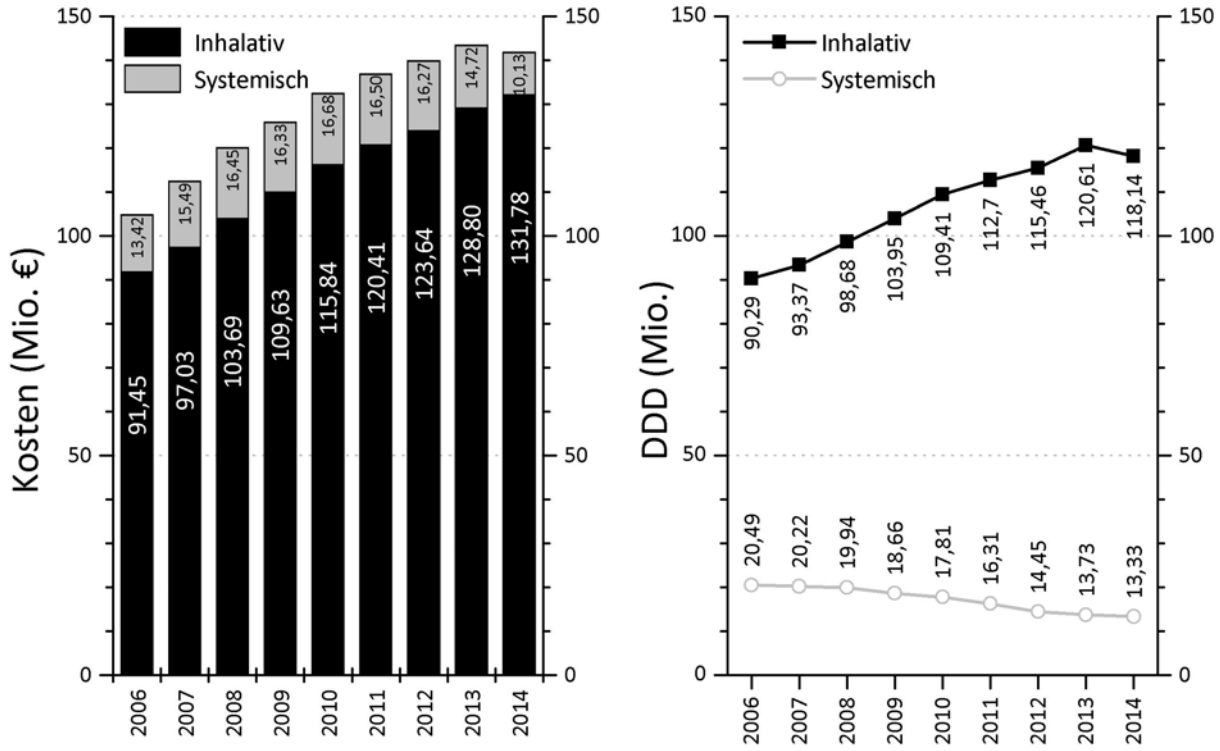

Abb. 4.9.2: Kosten und Verordnungen von Präparaten zur Therapie von Asthma und COPD nach Art der Verabreichnung

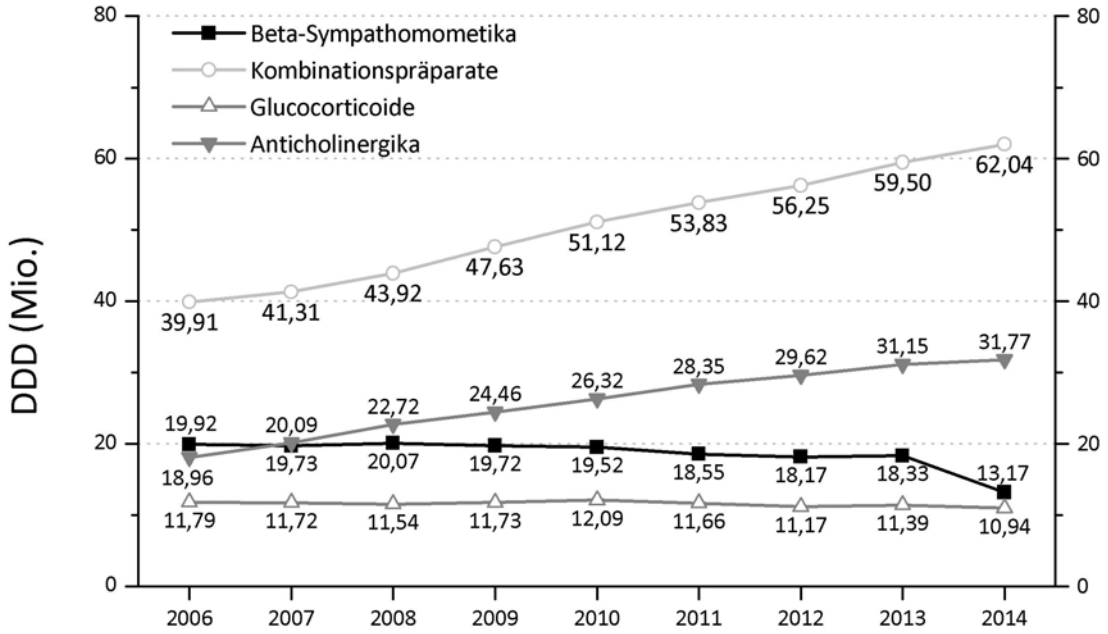

Abb. 4.9.3: Verordnung von inhalativen Präparaten zur Therapie von Asthma und COPD.

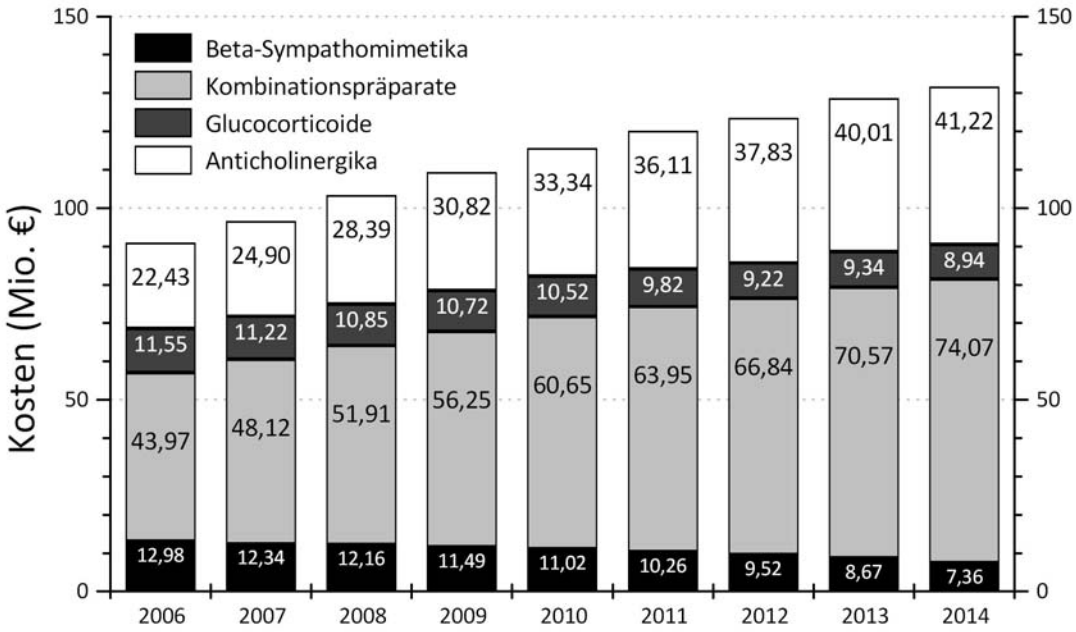

Abb. 4.9.4: Kosten von inhalativen Präparaten zur Therapie von Asthma und COPD.

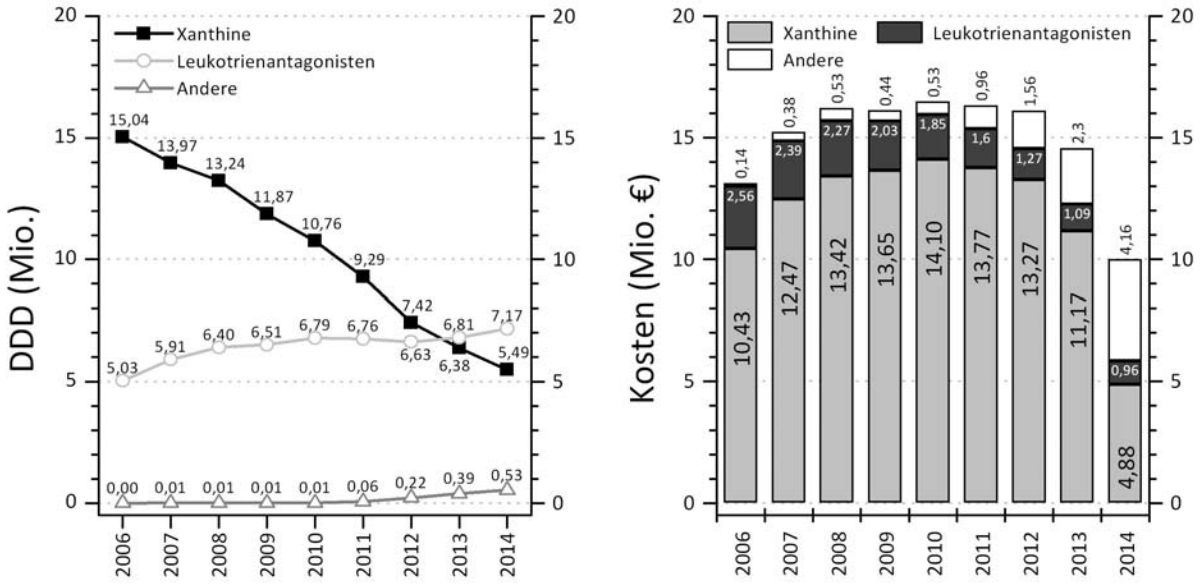

Abb. 4.9.5: Kosten und Verordnungen von systemischen Präparaten zur Therapie von Asthma und COPD (ohne Glucocorticoide).

β_2-Agonisten (auch als β_2-Sympathomimetika bezeichnet) sind die wirkungsvollsten Bronchodilatatoren und Bronchospasmolytika, sie reduzieren aber auch die entzündliche Symptomatik und die Schleimproduktion[2,21]. Zumeist werden sie inhalativ angewendet – trotzdem können nennenswerte Anteile ins Blut gelangen und systemische Nebenwirkungen hervorrufen. Die inhalative Applikation erfolgt als Dosieraerosol (besonders bei Kindern vorzugsweise mit Spacer), Vernebler oder mittels Pulverinhalator. Sowohl Arzt (Medizinproduktegesetz) als auch Patient müssen im Umgang mit den Systemen geschult werden, der Patient muss zusätzlich die richtige Inhalationstechnik und die Peak-Flow-Messung erlernen.

Kurzwirksame β_2-Agonisten, auch als SABA (von englisch: *Short Acting Beta$_2$ Agonists*) bezeichnet (Salbutamol, Fenoterol), sind Basis der Therapie leichter Formen von Asthma (Stufe 1)[6,24,25] und COPD (ohne Exazerbation)[27,29,43,44]. Auch Kombinationspräparate mit dem Anticholinergikum Ipratropiumbromid (Combivent, Berodual, Berodualin) werden häufig verordnet[24,27].

Langwirksame β_2-Agonisten, auch als LABA (von englisch: *Long Acting Beta$_2$ Agonists*) bezeichnet (Salmeterol[13], Formeterol, Indacaterol) sind Mittel der Wahl in der Asthmatherapie ab Stufe 2 und bei exazerbierter COPD. Die Monotherapie mit diesen Substanzen wird nicht empfohlen[3,7,12], eine Begleittherapie mit einem Glucocorticoid (Asthma[10,11,24], COPD[27]) und/oder einen Anticholinergikum (nur COPD)[18,27] ist laut Guidelines und Evidence stets indiziert. Es werden hauptsächlich fixe Kombinationen mit Steroiden verordnet; die fixe Kombination mit Glucocorticoiden erschwert jedoch die bei Stufentherapie des Asthmas oft wünschenswerte Flexibilität („Step Down - Step up“) in der Dosierung des Glucocorticoids.

Systemische β_2-Agonisten sind aufgrund der Fortschritte in der inhalativen Therapie nur noch Reservesubstanzen und werden entsprechend selten verordnet. Ein Vorteil ist die gesicherte Bioverfügbarkeit beim Unvermögen, die Inhalation korrekt durchzuführen (z.B. bei schwerer Dyspnoe).

Die inhalative Therapie mit hochpotenten Glucocorticoiden ist Bestandteil der Therapie von Asthma ab Stufe 2[11,24] und exazerbierter COPD[27,43,44]. Der größte Teil der Verordnungen entfällt auf Budesonid. Auch für die Glucocorticoide gilt, dass ein Teil der Dosis systemisch

bioverfügbar werden und entsprechende Nebenwirkungen hervorrufen kann. Wesentlich in der Therapie ist daher die Wahl der geringstmöglichen Dosierung. In der Therapie von Kindern scheint eine dauerhafte Dosis von 400µg/Tag nur minimale Nebenwirkungen hervorzurufen, Wachstumsretardierung oder Osteoporose können vermieden werden[14,20,24,28]. Zur Vermeidung der oralen Candidose wird das Verwenden von Spacern und das Ausspülen des Mundes nach Inhalation empfohlen.

Inhalative Anticholinergika (Ipratropium, Tiotropium) sind eine wesentliche Komponente der COPD-Therapie. Die Bedeutung der kürzer wirksamen Substanz Ipratropium ist mit Ausnahme von Kombinationspräparaten mit β_2-Agonisten rückläufig, der größte Teil der Verordnungen entfällt auf die langwirksame Substanz Tiotropium; eine einmal tägliche Gabe ist hier ausreichend. Ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Tiotropium-Therapie konnte mittlerweile widerlegt werden[15,16,18].

Der Leukotrienantagonist Montelukast ist ein Reservepräparat in der Asthmatherapie bei insuffizienter Kontrolle unter Steroiden und β_2-Agonisten bzw. bei Kindern unter 5 Jahren[4,5,9,10,24]. An Nebenwirkungen können unter anderem neuropsychiatrische Reaktionen auftreten. Auch Theophyllin ist nur mehr ein Reservepräparat bei Asthma[2,9,24], wenn die Kontrolle unter inhalativen β_2-Agonisten und inhalativen Glucocorticoiden nicht erreicht werden kann – mit diesem Hintergrund erscheinen die Verordnungszahlen als hoch.

Die Bedeutung von Mastzelldegranulationshemmern ist weiter rückläufig[23].

Omalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen IgE gerichtet ist. Die Anwendung erfolgt subcutan. Die hochpreisige Substanz soll Exazerbationen und Hospitalisierungen bei schwerem allergischen Asthma als Ergänzung zu inhalativen Steroiden und langwirksamen Betasympathomimetika reduzieren. An Nebenwirkungen können ischämische Herzerkrankung, Arrhythmie, Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, pulmonale Hypertonie, zerebrovaskuläre Störungen sowie embolische, thrombotische und thrombophlebitische Ereignisse auftreten, die Anwendung ist zudem mit einem Anaphylaxisrisiko verbunden[39-42].

Roflumilast ist ein Hemmer der Phosphodiesterase 4 (PDE_4). Es verbessert in Kombination mit Bronchodilatatoren die Lungenfunktion und reduziert die Exazerbationsrate, zeigt aber kaum Einfluss auf Symptome und Lebensqualität. An Nebenwirkungen sind besonders Vorhofflimmern und Suizidalität (+0,08% im Vergleich zu Placebo) erwähnenswert, in Tierversuchen traten zudem vermehrt Tumoren auf, die Substanz ist daher bei Tumorpatienten nicht empfohlen[45-47].

4.9.4. Mukoviszidose

Mukoviszidose (auch: zystische Fibrose, CF) ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, die zur Bildung von verdicktem Schleim durch verschiedene Drüsen führt. Besonders betroffen ist die Lunge, die im Laufe der Erkrankung zerstört wird. Durch verbesserte Therapie konnte die Lebenserwartung auf etwa 40 Jahre gesteigert werden, neue Therapieansätze versprechen einen Durchbruch in der Therapie ausgewählter Patienten: 4-5% aller Mukoviszidose-Patienten besitzen eine Mutation (G551D-Mutation) im CFTR-Protein (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, ein Chloridkanal). Ivacaftor kann diesen „mutierten“ Kanal öffnen und stellt somit eine kurative Therapie bei diesen Patienten und bei Patienten mit ähnlichen Mutationen dar[48]. Die Therapie kostet etwa 266.000 € pro Jahr.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
inhalativ						
Salbutamol	Sultanol	3.877.000	-56,1	1.145.000	0,30	22,6
	Novolizer Salbutamol	673.000	-0,3	223.000	0,33	-0,1
Terbutalin	Bricanyl	956.000	-4,7	441.000	0,46	0,00
Fenoterol	Berotec	762.000	0,5	142.000	0,19	0,0
Salmeterol	Serevent	1.444.000	-2,1	1.494.000	1,03	0,0
Formoterol	Foradil	2.478.000	-9,7	1.957.000	0,79	-2,1
	Forair	935.000	36,8	550.000	0,59	0,0
	Oxis	924.000	-8,4	686.000	0,74	-9,8
	Novolizer Formoterol	840.000	-4,5	537.000	0,64	0,0
	Formoterol "Ratiopharm"	277.000	-1,0	177.000	0,64	-0,2
Indacaterol	Onbrez	3.000	-38,7	3.000	0,96	-16,0
Olodaterol	Striverdi	4.000	-	5.000	1,29	-
Salmeterol/Fluticason	Seretide	17.875.000	-4,6	34.387.000	1,92	-0,2
Formoterol/Budesonid	Symbicort	9.218.000	-1,6	17.024.000	1,85	-0,2
	Flutiform	28.000	-	39.000	1,39	-
Formoterol/Beclometason	Foster	7.416.000	36,2	11.433.000	1,54	-0,1
	Relvar	145.000	-	399.000	2,76	-
Formoterol/Fluticason	Flutiform	6.000	>1.000,0	3.000	0,52	-79,7
Fenoterol/ Ipratropiumbromid	Berodual	25.943.000	2,5	8.172.000	0,32	0,0
	Berodualin	234.000	3,9	148.000	0,64	0,0
Salbutamol/Ipratropiumbromid	Combivent	454.000	5,3	647.000	1,42	0,0
Indacaterol/Glycoypyrronium	Ultibro	726.000	-	1.818.000	2,50	-
Beclomethason	Aerocortin	790.000	-9,0	1.217.000	1,54	0,0
	Beclomet	65.000	25,4	36.000	0,56	0,0
Budesonid	Pulmicort	2.022.000	-3,4	2.072.000	1,03	1,9
	Novolizer Budesonid	1.682.000	-3,1	855.000	0,51	0,3
	Miflonide	712.000	-10,0	436.000	0,61	0,0
	Budiair	229.000	-16,5	135.000	0,59	0,0
	Giona	74.000	-8,8	34.000	0,47	0,8
Fluticason	Flixotide	2.359.000	-4,6	2.954.000	1,25	0,7
Ciclesonid	Alvesco	3.012.000	2,0	1.205.000	0,40	-0,3
Ipratropiumbromid	Atrovent	631.000	-4,7	156.000	0,25	0,0
Tiotropiumbromid	Spiriva	27.825.000	-5,6	36.213.000	1,30	0,0
Aclidiniumbromid	Bretaris	953.000	214,4	1.395.000	1,46	0,0
	Eklira	816.000	178,8	1.194.000	1,46	0,0
Glycopyrroniumbromid	Seebri	1.548.000	256,0	2.265.000	1,46	0,0
Nedocromil	Tilade	207.000	-9,4	188.000	0,90	-0,6
systemisch						
Salbutamol	Sultanol	27.000	-11,3	12.000	0,43	-0,4
Terbutalin	Bricanyl	7.000	-7,2	18.000	2,70	0,00
Bambuterol	Bambec	112.000	-11,4	108.000	0,96	0,0
Theophyllin	Respicur	2.979.000	-11,6	500.000	0,17	2,2
	Unifyl	1.587.000	-16,9	260.000	0,16	0,0
	Theospirex	924.000	-15,8	198.000	0,21	3,5
Montelukast	Singulair	4.355.000	-25,5	3.007.000	0,69	-61,2
	Montelukast "Sandoz"	505.000	191,2	349.000	0,69	-21,1
	Montelukast "Genericon"	492.000	202,1	300.000	0,61	-17,6
	Lanair	470.000	147,2	304.000	0,65	-18,5
	Montelukast "Ratiopharm"	382.000	185,0	266.000	0,70	-14,0
	Montelukast "Actavis"	252.000	235,1	162.000	0,64	-19,8
	Montelukast "Stada"	222.000	273,0	143.000	0,64	-13,3
	Montelukast "Chiesi"	154.000	151,8	110.000	0,72	-22,7
	Montelukast "Easypharm"	145.000	208,6	102.000	0,71	-17,2
	Montelukast "Accord"	119.000	257,0	85.000	0,71	-15,3
	Montelukast "Krka"	70.000	192,1	49.000	0,70	-12,2
Omalizumab	Xolair	76.000	99,8	3.353.000	44,04	0,0
Roflumilast	Daxas	453.000	29,7	806.000	1,78	0,0
Summe		**131.472.000**	**-2,1**	**141.916.000**	**1,08**	**1,00**
Ivacaftor	Kalydeco	4.000	184,6	3.203.000	772,96	0,0

Tab. 4.9.3: Verordnung von Substanzen zur Therapie von Asthma und COPD, 2014

Einsparpotential

Für den Großteil der viel verordneten Substanzen zur Therapie von Asthma und COPD stehen Generika zur Verfügung, die Berechnung des Einsparpotentials wurde basierend auf der Wahl der jeweils günstigsten Präparate erstellt. Weiteres Einsparpotential ließe sich durch Ersetzen von Tiotropiumbromid durch Ipratropiumbromid und durch die Empfehlungen der Autoren des Arzneitelegramms, die von der Verwendung von Roflumilast[47] und Omalizumab[40] abraten, erreichen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Naphazolin	46.000	978.000	1.000	2,17	Preisgünstigstes
Cromoglicinsäure	47.000	59.000	2.000	3,45	Präparat
Summe R01	**7.804.000**	**20.747.000**	**3.000**	**0,03**	
Formoterol	3.906.000	5.454.000	691.000	17,68	
Formoterol/Budesonid	17.063.000	9.246.000	4.210.000	24,68	
Beclomethason	1.253.000	855.000	775.000	61,82	Preisgünstigstes
Budesonid	3.533.000	4.718.000	1.315.000	37,24	Präparat
Theophyllin	958.000	5.490.000	41.000	4,29	
Montelukast	4.877.000	7.167.000	721.000	14,78	
Summe R03	**141.916.000**	**131.472.000**	**7.753.000**	**5,46**	

Tab. 4.9.4: Einsparpotential bei Asthma- und COPD-Therapeutika

Referenzen

1. Buhl R, Berdel D, Criée CP et al.: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Pneumologie 2006, 60: 139-177.
2. Buhl R: Atemwegserkrankungen: Moderne Therapiekonzepte für adäquate Behandlungsstrategien. J Pharmakol Ther 2008; 17: 95.
3. Cates CI, Cates MJ: Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database Syst Rev 2008; July 16: CD006363.
4. Ducharme PM, Hicks GC: Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma. The Cochrane Library 2001, Issue 2.
5. Ducharme FM, Lasserson TI, Cates CI: Lang-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev, Oct 18: CD003137.
6. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, 2007; abgerufen von www.nhlbi.nih.gov/guidelines
7. FDA Press Release: FDA announces new safety controls for long-acting beta agonists, medications used to treat asthma, 2010; abgerufen von www.fda.gov
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), updated 2010; 2010. abgerufen von www.goldcopd.org
9. Haasler I, Buhl R, Taube C: Asthma bronchiale: neue Erkenntnisse und Entwicklungen. Dtsch Med Wochenschr 2011; 136: 198-200.
10. Joos S, Miksch A, Szecsenyi I, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, Schneider A: Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. Thorax 2008; 63: 453-462.
11. Krögel C, Förster M, Walter R, Henzgen M, Reißig A: Inhalierbare Glucocorticoide zur Behandlung des Asthma bronchiale. Arzneimitteltherapie 2007; 25: 414-423.
12. Kuehn BM: FDA panel: ban 2 popular asthma drugs. JAMA 2009; 301: 365-366.
13. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group: The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of unusual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacology plus salmeterol. Chest 2006; 129: 15-26.
14. Pedersen S: Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children - an update of long-term trials. Drug Safety 2006; 29: 599-612.
15. Rodrigo GI, Castro-Rodriguez IA, Nannini LI, Plaza Moral V, Schiavi EA: Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. Respir Med 2009; 103: 1421-1429.
16. Singh S, Loke VK, Furberg CD: Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300: 1439-1450.
17. Smolensky M, Lemmer B, Reinberg A: The chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. Adv Drug Del Rev 2007; 59: 852-882.
18. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. Curr Opin Pulm Med 2010; 16: 97-105.
19. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhadt D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M: A 4-year trial of tiotropium in chronic pulmonary disease. N Engl J Med 2008, 359: 1543-1554.
20. The Childhood Asthma Management Program Research Group [CAMP 2000]: Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. N Engl J Med 2000, 343: 1054-1063.

21. Undem BI: Pharmacotherapy of asthma. In: Brunton LL, Lazo IS, Parker KL (eds.): Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed, McGraw Hill, New York 2006;717-736.
22. Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP et al.: Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Pneumologie 2007; 323-340 (Teil 1); 394-409 (Teil 2).
23. von Berg A, Albrecht B, Darlath W, Voß HW, Berdel D: Intraindividuelle, randomisierte Doppelblindstudie zum Vergleich des protektiven Effektes zwischen verschiedenen Anwendungsformen von DNCG und Reproterol bei Kindern mit Anstrengungsasthma. Allergologie 2002, 25: 557-564.
24. British Guideline on the Management of Asthma, Quick Reference Guide, ISBN 978 1 905813 29 2, Revised edition published 2011, British Thoracic Society, abgerufen von www.brit-thoracic.org.uk
25. Buhl R et al: Richtlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma, Pneumologie 2006, 60, 139-183
26. Statistik Austria: Steuern und Sozialbeiträge in Österreich, Einnahmen des Staates und der EU 2006-2014, abgerufen von www.statisik.at
27. National Institute for Health and Clinical Excellence: chronic obstuctive pulmonary disease, quick reference guide June 2010, abgerufen von www.nice.org
28. Riedler J, Eber E, Götz M, Horak E, Zach M für die Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) und die Österreichische Gesellschaft für Pneumologie(ÖGP)Leitlinie zur Behandlung des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen. Wien Klin Wochenschr 2008; 120/1-2:54-60
29. Block LH, Burghuber OC, Hartl S, Zwick H: Österreichische Gesellschaft für Lungenerkrankungen und Tuberkulose: Konsensus zum Management der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), Wien Klin Wochenschr 2004; 116/7–8: 268–278.
30. Chalumeau M, Duijvestijn YC.: Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;5:CD003124
31. Chang CC, Cheng AC, Chang AB.: Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD006088
32. Goldman RD.: Codeine for acute cough in children. Can Fam Physician. 2010 Dec;56(12):1293-4.
33. Herbert ME, Brewster GS: Myth: codeine is an effective cough suppressant for upper respiratory tract infections. West J Med. 2000 Oct;173(4):283.
34. Molle E.: Mucolytic agents for COPD and chronic bronchitis. Am J Nurs. 2013 Jul;113(7):23
35. Paul IM. Therapeutic options for acute cough due to upper respiratory infections in children. Lung. 2012 Feb;190(1):41-4.
36. Poole P, Black PN, Cates CJ.: Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease.Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;8:CD001287
37. Smith SM, Schroeder K, Fahey T.: Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 24;(11):CD001831.
38. Hetherington KJ, Heaney LG.: Drug therapies in severe asthma - the era of stratified medicine. Clin Med (Lond). 2015 Oct;15(5):452-6.
39. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P., Omalizumab for asthma in adults and children., Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 13;(1):CD003559.
40. Arzneitelegramm: Warnung vor Anaphylaxie durch Asthmamittel Omalizumab, a-t 2007; 38: 71
41. Ali AK, Hartzema AG., Assessing the association between omalizumab and arteriothrombotic events through spontaneous adverse event reporting. J Asthma Allergy. 2012; 5:1-9.
42. Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, Szefler SJ, Bradley MS, Carrigan G, Eisner MD, Chen H, Omachi TA5, Farkouh ME, Rothman KJ. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2017 May;139(5):1489-1495.e5.
43. Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R, Worth H; Deutsche Atemwegsliga; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin: Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Pneumologie. 2007 May;61(5): e1-40.
44. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R.: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Feb 15;187(4):347-65.
45. Oba Y, Lone NA.: Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Respir Dis. 2013 Feb;7(1):13-24.
46. EMA: CHMP Asessment report Daxas, Procedure No. EMEA/H/C/001179, abgerufen von www.ema.europa.eu/ am 3.8.2017.
47. Arzneitelegramm: Roflumilast bei COPD: Zusatznutzen (..) belegt? a-t 2015; 46: 37
48. J P Clancy, S G Johnson, S W Yee, E M McDonagh, K E Caudle, T E Klein, M Cannavo, K M Giacomini: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for Ivacaftor Therapy in the Context of CFTR Genotype. Clin Pharmacol Ther. 2014 Jun; 95(6): 592–597. Published online 2014 Mar 26.
49. Melvin TA, Patel AA.: Pharmacotherapy for allergic rhinitis. Otolaryngol Clin North Am. 2011 Jun;44(3):727-39, x.
50. Graf P.: Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment., Treat Respir Med. 2005;4(1):21-9.
51. World Anti Dopin Agency (WADA): The World Anti-Code, THE 2014 PROHIBITED LIST INTERNATIONAL STANDARD Version 2.0 (revised 2014 version), abgerufen von www.wada-ama.org.
52. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, Mir NA, van Driel ML.: Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 17;10:CD009612.
53. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, Del Mar CB, Glasziou PP, Heneghan CJ.: Corticosteroids for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 13;(10):CD008116.
54. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ., Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 26;4:CD011996.
55. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AG.: Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis; Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 26;4:CD011993.
56. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG): Sicherheitsinformation, erstellt am 22.10.2015: Anwendung von Codein bei Kindern mit Husten unter 12 Jahren nicht mehr indiziert. Abgerufen von www.basg.at

4.9.5. Allergie

Antihistaminika

H_1-Antihistaminika (Antagonisten am H_1-Histaminrezeptor) spielen eine wesentliche Rolle in der Therapie besonders von saisonalen Allergien (Rhinitis[3], Konjunktivitis[3], Asthma) sowie bei Urtikaria[10], aber auch bei generalisierten allergischen Reaktionen bis zur Anaphylaxis[3]. Auch Glucocortikoide und Asthmamittel werden bei Allergien eingesetzt – diese Substanzen werden in den entsprechenden Kapiteln angeführt. Keinen gesicherten Nutzen zeigen Antihistaminika hingegen bei infektiöser Rhinits[25]; bei grippalen Infekten zeigt sich unter Antihistaminika bei Erwachsenen eine kurzzeitige limitierte Verbesserung, während bei Kindern kein Nachweis eine Effektes vorliegt[24].

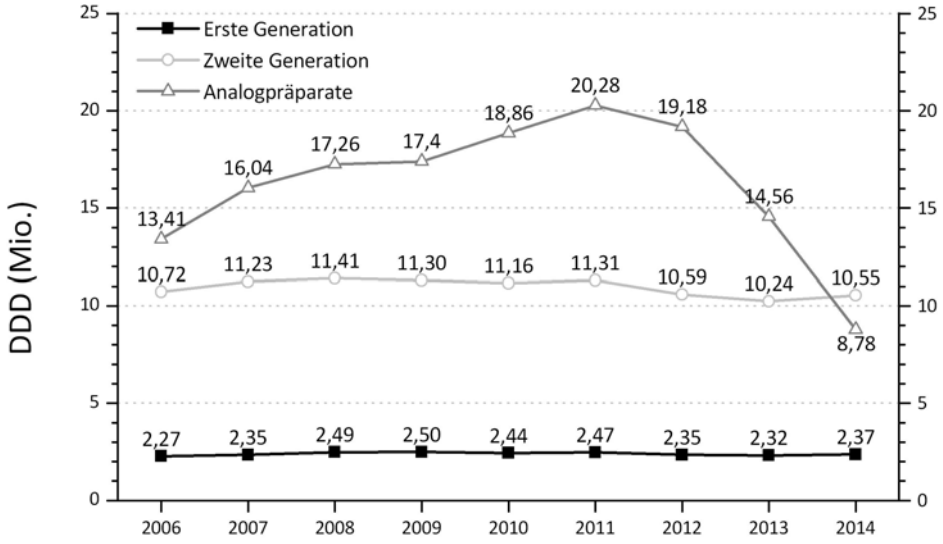

Abb. 4.9.6: Verordnung von Antihistaminika nach Generationen.

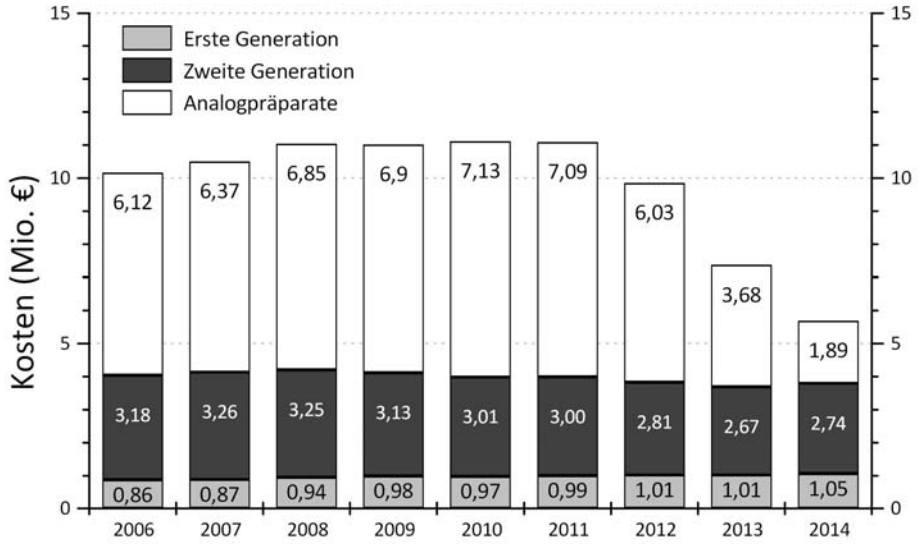

Abb. 4.9.7: Kosten von Antihistaminika nach Generationen.

Grob werden Antihistaminika in zwei Generationen eingeteilt, wobei der Hauptunterschied in der Sedierung als Leitnebenwirkung besteht. Zu den sedierenden Präparaten (Erstgenerationspräparate) zählen Diphenhydramin, Dimetinden und Cetirizin; der sedierende Effekt beeinträchtigt das Lenken von Kraftfahrzeugen, das Bedienen von Maschinen und die Teilnahme am Schulunterricht, die Anamnese hat dies zu berücksichtigen. Andererseits eignen sich diese Substanzen als Sedativa in der der Therapie von Schlafstörungen bei

Schwindelzuständen, Übelkeit und Erbrechen und Kinetosen eingesetzt[21-23]. Die Verordnung von sedierenden Antihistaminika ist tendenziell rückläufig, weitaus höhere Verordnungszahlen zeigen die nichtsedierenden Substanzen. In der antiallergischen Wirkung sind sedierende und nichtsedierende Substanzen gleichwertig[1,3,13]; es mehren sich jedoch die Hinweise, dass auch die nicht-sedierenden Präparate zu nennenswerter Sedierung führen können[2,6,8].

Unter den nichtsedierenden Substanzen (Zweitgenerationspräparate) finden sich zahlreiche Analogpräparate (Enantiomere, wirksame Metabolite); diese Substanzen werden in den Abbildungen 4.9.6 und 4.9.7 als „Analogpräparate" separat dargestellt. Als gut dokumentierte Präparate der zweiten Generation gelten Cetirizin[15] und Loratadin[16]. Fexofenadin ist der wirksame Metabolit des Terfenadins (eines der ersten Präparate der zweiten Generation, aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen obsolet); Terfenadin besitzt das arrhythmogene Potential der Muttersubstanz nicht[5]. Desloratadin, die meistverordnete Substanz der nichtsedierenden Antihistaminika, ist der wirksame Metabolit des Loratadins. Levocetirizin ist das R-Enantiomer des Cetirizins[4,9,11].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Diphenhydramin	Vertirosan	168.000	32,7	102.000	0,60	-3,6
	Dibondrin	92.000	11,6	59.000	0,64	-0,7
	Noctor	11.000	42,1	5.000	0,46	0,0
	Calmaben	3.000	8,3	2.000	0,74	-0,1
Diphenhydramin-Komb.	Vertirosan B6	521.000	6,6	288.000	0,55	0,5
	Neo-Emedyl	13.000	36,0	1.000	0,09	1,0
Dimetinden	Fenistil	1.519.000	-2,3	588.000	0,39	0,8
	Echnatol	9.000	13,6	2.000	0,20	-1,6
Cetirizin	Zyrtec	3.113.000	-0,9	938.000	0,30	0,0
	Cetirizin "Genericon"	1.747.000	5,9	359.000	0,21	0,0
	Cetiristad	724.000	10,0	146.000	0,20	-1,8
	Cetirizin "Actavis"	542.000	12,5	111.000	0,21	0,0
	Cetirizin "Sandoz"	489.000	11,5	115.000	0,24	0,0
	Cetirizin "Ratiopharm"	442.000	5,8	119.000	0,27	0,0
	Cetirhexal	193.000	1,7	45.000	0,24	0,0
	Tirizin	101.000	-3,8	24.000	0,24	0,0
Levocetiricin	Xyzall	5.123.000	2,7	1.025.000	0,20	0,0
	Levocetirizin "Genericon"	358.000	26,8	56.000	0,16	-0,2
	Levocetirizin "Actavis"	161.000	22,2	25.000	0,16	-0,1
	Levocetirizin "Hexal"	148.000	90,6	23.000	0,15	-3,0
	Levocetirizin "Krka"	72.000	-15,6	11.000	0,15	-0,4
	Levocetirizin "Stada"	46.000	19,4	7.000	0,16	-0,4
Cyclizin-Komb.	Echnatol	35.000	-6,1	4.000	0,12	-1,6
Loratadin	Lorano	841.000	5,4	160.000	0,19	0,0
	Allernon	666.000	-4,9	126.000	0,19	0,0
	Loratadin "Alternova"	449.000	0,5	94.000	0,21	0,0
	Loratadin "Arcana"	387.000	1,8	81.000	0,21	0,0
	Clarityn	10.000	-25,6	4.000	0,35	9,6
	Loratadin "1A Pharma"	3.000	3,4	1.000	0,28	-0,4
Ketotifen	Zaditen	182.000	11,6	126.000	0,70	-0,7
	Ketotisan	8.000	56,6	3.000	0,45	1,9
Azelastin	Allergodil	54.000	-1,5	22.000	0,41	0,0
Fexofenadin	Telfast	595.000	1,2	264.000	0,44	0,0
Desloratadin	Desloratadin "Genericon"	870.000	84,6	128.000	0,15	-0,2
	Aerius	789.000	-89,9	432.000	0,55	77,5
	Desloratadin "Actavis"	304.000	101,1	44.000	0,15	-4,3
	Desloratadin "Plus Pharma"	290.000	170,2	42.000	0,14	-1,3
	Desloratadin "Sandoz"	269.000	108,4	40.000	0,15	-0,1
	Desloratadin "Stada"	126.000	31,8	18.000	0,15	-0,3
	Desloratadin "Ratiopharm"	101.000	61,4	15.000	0,14	-2,0
	Dasselta	83.000	37,8	13.000	0,16	-0,4
	Desloratadin "Ratiopharm"	35.000	291,0	5.000	0,15	-7,7
Rupatadin	Rupafin	8.000	9,5	4.000	0,48	-0,1
Summe R06A		**21.701.000**	**-20,0**	**5.680.000**	**0,26**	**-3,6**

Tab. 4.9.5: Verordnung von H_1-Antihistaminika, 2014

Hyposensibilisierung

Als weitere Komponente in der Allergietherapie ist die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) hinzugekommen[19]. Die Präparate zur spezifischen Immuntherapie sind (mit Ausnahme der Präparate zur oralen Therapie) laut Arzneimittelgesetz keine Arzneispezialitäten, weshalb sie in dem diesem Werk zugrunde liegenden Datensatz nicht aufscheinen. Die Effektivität der oralen Hyposensibilisierung (SLIT) – besonders bei Kindern – gilt allerdings als noch nicht zufrieden stellend nachgewiesen[12]

Freiname	Handelsname	Verordnungen	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ Verordnung(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Gräserpollenextrakt	Grazax	17.000	11,4	1.897.000	110,95	1,3
	Oralair	12.000	-11,9	1.199.000	96,21	0,1
Summe		**30.000**	**-1,56**	**3.096.000**	**104,73**	**0,1**

Tab. 4.9.6: Verordnungsspektrum Präparaten zur oralen Hyposensibilisierung, 2014

Einsparpotential

Da sich aus der Literatur keine Evidenz für die Überlegenheit eines Vertreters der Zweitgenerations- und Analogpräparate gegenüber anderen gibt, wurden die patentgeschützten Substanzen Azelastin, Fexofenadin und Rupatadin in der Modellrechnung durch andere Zweitgenerations-/Analogpräparate (z.B. Levocetiricin) ersetzt; alternativ wurde eine Berechnung ohne Ersetzungen erstellt. Bei Substanzen, für die Generika verfügbar sind, wurde auf Basis der Wahl des günstigsten Präparates kalkuliert.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Cetirizin	1.858.000	7.351.000	330.000	17,78	Preisgünstigstes Präparat
Levocetiricin	1.148.000	5.909.000	206.000	17,90	
Loratadin	466.000	2.357.000	19.000	4,10	
Ketotifen	130.000	189.000	43.000	32,98	
Desloratadin	736.000	2.866.000	314.000	42,63	
Summe	**5.680.000**	**21.701.000**	**912.000**	**16,05**	

Tab. 4.9.7: Einsparpotential bei systemischen Antiallergika ohne Ersetzungen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Cetirizin	1.858.000	7.351.000	682.000	36,69	Ersetzen durch z.B. Levocetirizin
Levocetiricin	1.148.000	5.909.000	206.000	17,90	Preisgünstigstes Präparat
Loratadin	466.000	2.357.000	89.000	19,14	Ersetzen durch z.B. Levocetirizin
Ketotifen	130.000	189.000	100.000	76,67	
Azelastin	22.000	54.000	13.000	60,72	
Fexofenadin	264.000	595.000	169.000	63,89	
Desloratadin	736.000	2.866.000	321.000	43,64	Preisgünstigstes Präparat
Rupatadin	4.000	8.000	3.000	66,62	Ersetzen durch z.B. Levocetirizin
Summe	**5.680.000**	**21.701.000**	**1.582.000**	**27,85**	

Tab. 4.9.8: Einsparpotential bei systemischen Antiallergika mit Ersetzungen.

Referenzen

1. Banerji A, Long AA, Camargo CA Jr. Diphenhydramine versus nonsedating antihistamines for acute allergic reactions: a literature review. Allergy Asthma Proc. 2007 Jul-Aug;28(4):418-26.
2. Bender BG, Berning S, Dudden R, Milgrom H, Tran ZV. Sedation and performance impairment of diphenhydramine and second-generation antihistamines: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2003 Apr;111(4):770-6.
3. Deutsche Gesellschaft für Allergologie, Leitlinien: Allergische Rhinokonjunktivitis. Allergo Journal 2003; 12:182-94; Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. Allergo Journal 2007; 16:420-34; abgerufen von http://dgaki.de/leitlinien/
4. Didier A, Mailing HI, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, Andre C, Beaumont O, de Hair PI, Scott LI: Levocetirizine: a review of its use in the management of allergic rhinitis and skin allergies. D rugs 2006, 66: 973-996.
5. Haffner S. et al.: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: QT-Verlängerungen und Torsade-de-Pointes-Arrhythmien. In: Deutsche medizinische Wochenschrift. 2002, Bd. 127, S. 1022-1024
6. Hindmarch J, Shamsi Z, Stanley N, Fairweather DB. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of fexofenadine, loratadine and promethazine on cognitive and psychomotor function. Br J Clin Pharmacol. 1999 Aug;48(2):200-6.
7. Lee CF, Sun HL, Lu KH, Ku MS, Lue KH. The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. Pediatr Allergy Immunol. 2009 Aug;20(5):493-9.
8. Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S. Sedation with "non-sedating" antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. BMJ. 2000 Apr 29;320(7243):1184-6.
9. Mösges R, König V, Köberlein J. The effectiveness of levocetirizine in comparison with loratadine in treatment of allergic rhinitis-a meta-analysis. Allergol Int. 2011 Dec;60(4):541-6
10. O'Neill SM, Forsyth A (1988): Urticaria. Prescribers J 28: 14-20.
11. Pampura AN, Papadopoulos NG, Spičák V, Kurzawa R. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. Int Arch Allergy Immunol. 2011;155(4):367-78.
12. Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, Lombardi C, Canonica GW., Efficacy and safety of sublingual immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004 Jul;93(1): 3-12;
13. Park JH, Godbold JH, Chung D, Sampson HA, Wang J. Comparison of cetirizine and diphenhydramine in the treatment of acute food-induced allergic reactions. J Allergy Clin Immunol. 2011 Nov;128(5):1127-8.
14. Routlenge PA, Lindquist M, Edwards IR: Spontaneous reporting of suspected adverse reactions to antihistamines: a national and international perspective. Clin Exp Allergy 1999, 29 (Suppl 3): 240-246.
15. Spencer CM, Faulds D, Peters DH: Cetirizine: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in selected allergie disorders. Drugs 1993: 46: 1055-1080.
16. van Steekelenburg J, Clement PA, Beel MH. Comparison of five new antihistamines (H1-receptor antagonists) in patients with allergic rhinitis using nasal provocation studies and skin tests. Allergy. 2002 Apr;57(4):346-50.
17. Arzneitelegramm: Für den Patenterhalt: Desloratidin (Aerius) und Levocetiricin (Xusal), a-t 2001; 32: 30
18. arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank, Bewertung: Desloratadin, 2013
19. Kleine-Tebbe J, Bufe A et al: Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung)bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), 2009, abgerufen von www.gpau.de
20. Wheatley L , Togias A: Allergic Rhinitis, N Engl J Med 2015; 372:456-46
21. Fachinformation Vertirosan 50mg Dragees, abgerufen von pharmazie.com, 19.9.2014
22. Fachinformation Noctor 50mg Dragees, abgerufen von pharmazie.com, 19.9.2014
23. Fachinformation Calmaben, abgerufen von pharmazie.com, 19.9.2014
24. De Sutter AIM, Saraswat A, van Driel ML: Antihistamines for the common cold. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD009345.
25. Dykewicz MS: Rhinitis and sinusitis, J Allergy Clin Immunol. 2003 Feb;111(2 Suppl), S520-9.

4.10. Gastrointestinaltrakt

In diesem Kapitel werden die ATC-Gruppen A01 bis A09, der ATC-Gliederung folgend, beschrieben. Nach ATC enthält die Gruppe A (Alimentärer System und Stoffwechsel) auch Antidiabetika (A10), Vitamine (A12) und weitere Gruppen. Die Antidiabetika werden im Kapitel „Stoffwechsel“ behandelt; Bei den Vitaminen entfällt der größte Anteil der Verordnung auf Vitamin D; diese werden gemäß der Hauptindikation im Kapitel „Knochen“ behandelt.

4.10.1. Stomatologika

Bei Stomatologika handelt es sich um Arzneimittel zum topischen Gebrauch in der Mundhöhle. Dazu gehören Zahnpasten mit erhöhtem Fluoridgehalt zur Kariesprophylaxe, die besondere Aufmerksamkeit in der Anwendung benötigen, um keine Fluorose zu bewirken. Topische Antiseptika und Antiinfektiva werden in erster Linie bei Pilzinfektionen der Mundhöhle eingesetzt. Chlorhexidin und Hexetidin finden Verwendung als desinfizierende Mundspülung/Gurgellösung z.B. in der Nachsorge nach Zahnextraktionen.

Freiname	Handelsname	Verordnungen	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ Verordnung	Veränd. zu 2013 (%)
Natriumfluorid	Zymafluor	3.000	-13,44	7.000	2,57	0,03
NaF-Kombinationen	Elmex	7.000	-13,48	34.000	4,83	0,23
Chlorhexidin	Chlorhexamed	14.000	16,87	99.000	7,08	1,33
Amphotericin B	Ampho-Moronal	23.000	7,63	213.000	9,07	0,09
Miconazol	Daktarin	61.000	1,41	340.000	5,60	0,00
Andere	Herviros	15.000	2,80	65.000	4,30	0,00
Hexetidin	Hexoral	1.000	-42,27	7.000	5,25	0,00
Triamcinolon	Volon	1.000	11,01	5.000	4,00	0,00
Benzyldiamin	Tantum Verde	4.000	32,82	19.000	4,52	5,12
Kälberblut-Dialysat	Dynexan	2.000	-26,07	9.000	4,98	2,09
Carmellose	Solcoseryl	12.000	9,82	86.000	7,05	6,80
Rhababerextrakt	Sialin-Sigma	8.000	1,91	54.000	6,80	0,00
Tetracain	Pyralvex	3.000	8,16	16.000	5,72	3,05
Kamilleextrakt	Kamillosan	2.000	-6,71	16.000	10,29	3,26
Cholinsalizylat	Mundisal	1.000	4,00	5.000	4,35	3,50
Summe		**159.000**	**2,53**	**993.000**	**6,26**	**1,64**

Tab. 4.10.1: Kosten und Verordnungen (nach Packungen) von Stomatologika, 2014

4.10.2. Magentherapeutika

Im Jahre 2014 wurden Arzneimittel für die Therapie der Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes im Wert von über 80 Mio. € verordnet, der Großteil davon entfiel auf Protonenpumpenhemmer – rechnerisch erhielt fast jeder Österreicher im Alter über 6 Jahre eine Monatspackung Protonenpumpenhemmer. Alle weiteren Substanzen zur Therapie säurebedingter Magenerkrankungen haben stark an Bedeutung verloren.

Protonenpumpenhemmer haben einen entscheidenden Durchbruch in der Therapie der einstigen Volkskrankheit Sodbrennen/Magengeschwür bewirkt. Zuvor gehörten operative Eingriffe zur Ulcussanierung zu den häufigsten chirurgischen Eingriffen, chronische Magenulcera stellten den Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Magenkarzinomen dar[20,21].

Protonenpumpenhemmer (PPIs) sind in der kurzzeitigen Anwendung die effektivste Therapie der Refluxösophagitis und der nichterosiven Refluxerkrankung (NERD)[3,4,5], ebenso sind sie indiziert bei chronischen Gastritiden (als „Volkskrankheit“ eine weit gefasste und diagnostisch nicht immer klar definierte Entität)[14] sowie im Rahmen einer Kombinationstherapie zur Helicobacter pylori-Eradikation[6,11,12,26]. Eine weitere Indikation ist die Ulcusprophylaxe unter NSAR-Therapie, wobei hierzu keine große kontrollierte Studien vorliegen, eine Zulassung für diese Indikation war 2014 nicht für alle Präparate gegeben[26]; nur Patienten, bei denen das

Risiko für gastrointestinale Komplikationen unter NSAR-Therapie gegeben ist, sollten hier PPIs erhalten. Für den Nutzen von PPIs in der Therapie der „funktionalen Dyspepsie“ zeigen nur wenige Studien positive Resultate[14,26]. Beim Großteil der verordneten Verpackungen handelt es sich um Monatspackungen, was darauf schließen lässt, dass die Dauertherapie im Vordergrund steht. Keiner der verschiedenen Protonenpumpenhemmer hat in einer Indikation in vergleichbarer Dosierung eine eindeutige Überlegenheit gegenüber einem anderen zeigen können[15,17,18]. Auffallend ist, dass Esomeprazol in Vergleichsstudien teilweise höher dosiert wurde (bis 4-fach) als die Vergleichssubstanzen[2,9,10]. Es mehren sich in Hinweise auf Nebenwirkungen von PPIs besonders in der Langzeittherapie[13]: Neben Infektionen (hier besonders Pneumonien)[8], kommt es zu Mangelerscheinungen (Eisen, Vitamin B_{12}) bis hin zu Osteoporose mit Oberschenkelfrakturen[16] zusätzlich sind Komplikationen aufgrund von Arzneimittelinteraktionen beschrieben, wobei von Pantoprazol das geringste Risiko für Arzneimittelinteraktionen ausgehen soll[15,26]. Es gibt die Hinweise, dass ein Langzeitgebrauch einen Risikofaktor für die Entwicklung von Magentumoren darstellen könnte[1,24,25], die Indikation zur Langzeittherapie sollte daher mit Vorsicht gestellt werden[7,26]. Das plötzliche Absetzen führt zu einem Rebound-Phänomen mit verstärkter Magensäureproduktion aufgrund des überstimulierten Gastrinsystems. Pantoloc und Nexium wurden eine Zeit lang von den Herstellern kostenlos an Krankenanstalten abgegeben; ebendiese Präparate wurden von Ärzten für die häusliche Therapie dann auch weiterverordnet. Diese Praxis wurde als „359 Tage Ertrag bei 7 Tagen Investition“ kritisiert[19] und ist mittlerweile abgestellt.

Histamin-H_2-Antagonisten werden nur mehr in geringem Umfang verordnet, diese Präparate sind bei funktioneller Dyspepsie und nichterosiver Refluxkrankheit bzw. als Reservepräparate zu PPIs indiziert, ihr Nebenwirkungspotential ist im Vergleich zu PPIs ungünstiger.

Antazida sind basische Substanzen (Natriumbicarbonat, Aluminium-, Kalzium und Magnesiumsalze bzw. Hydroxyde), die die Magensäure neutralisieren und die Pepsinwirkung inhibieren sollen. Die Präparate sind rezeptfrei erhältlich und scheinen daher hier nur in geringen Verordnungszahlen auf. Antazida wurden in der Vergangenheit bei säurebedingten Magenerkrankungen breit verwendet, letztlich erwiesen sich aber zunächst H_2-Antihistaminika und schließlich PPIs als effektivere Wirkprinzipien. Jedes der Salze zeigt typische Nebenwirkungen (Kalziumsalze: Verstopfung, Carbonate: Blähungen und Flatulenz, Magnesium: Abführende Wirkung); für Aluminiumsalze, deren Bioverfügbarkeit aus Antazida bis zu 30% beträgt, wird ein Zusammenhang mit Demenzerkrankungen diskutiert; weitere Nebenwirkungen von Aluminium umfassen teratogene Effekte, mikrozytäre Anämie und Osteomalazie[27,28]. Unter Therapie mit aluminiumhaltigen Antazida kommt es zu erhöhten Aluminiumkonzentrationen in Gehirn und Knochen[29]. Typisch für Antacida sind auch Arzneimittelinteraktionen (hauptsächlich durch Bindung, Resorptionshemmung und reduzierter renaler Elimination)[27].

Sucralfat soll einen säureneutralisierenden Überzug der Magenschleimhaut bewirken; zu beachten ist der Aluminiumgehalt (besonders bei Niereninsuffizienz) sowie das umfangreiche Interaktionspotential durch Resorptionshemmung und nicht zuletzt Konsistenz und Geschmack, die ein Compliancehindernis darstellen können[20].

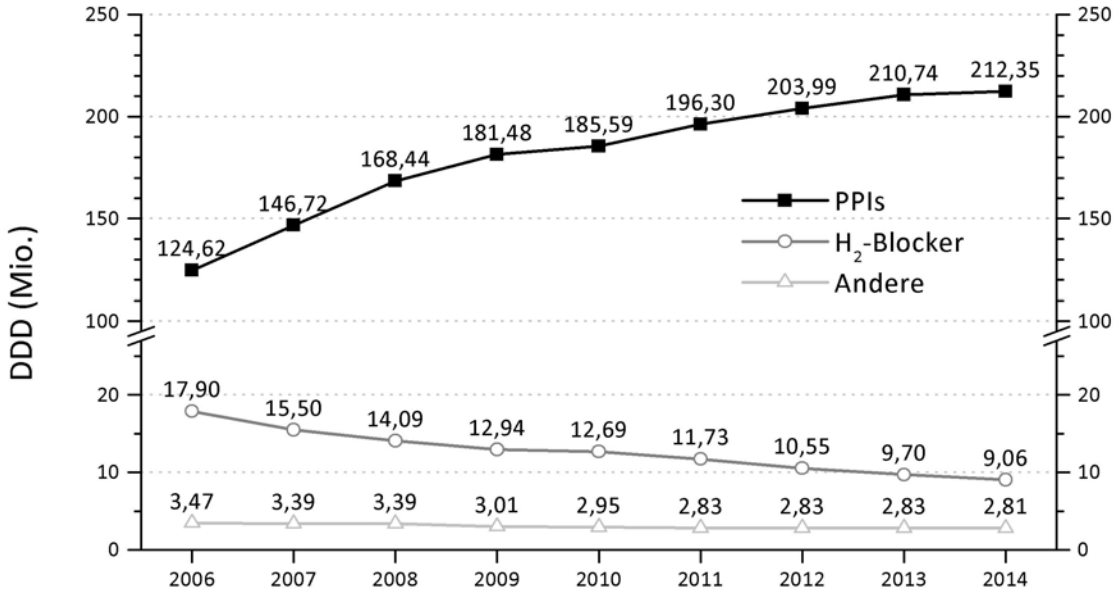

Abb. 4.10.1: Verordnungen von Magentherapeutika; PPIs: Protonenpumpenhemmer

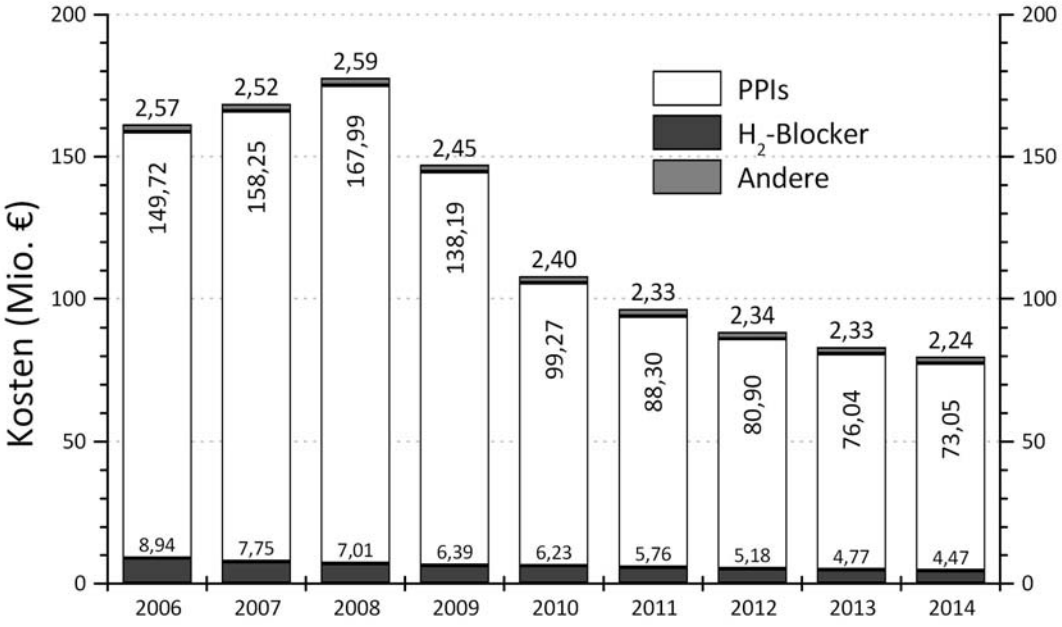

Abb. 4.10.2: Kosten von Magentherapeutika; PPI: Protonenpumpenhemmer

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Omeprazol	Omec "Hexal"	8.523.000	-12,1	2.800.000	0,33	-0,3
	Omeprazol "1A Pharma"	4.046.000	-10,9	1.311.000	0,32	0,2
	Omeprazol "Genericon"	3.707.000	-11,4	1.184.000	0,32	-0,1
	Omeprazol "Ratiopharm"	2.362.000	-13,6	734.000	0,31	0,0
	Losec	1.125.000	-11,4	917.000	0,82	0,2
	Omeprazol "Sandoz"	997.000	-10,3	358.000	0,36	-0,3
	Omepralan	506.000	-15,4	162.000	0,32	0,3
	Omeprazol "Stada"	501.000	34,6	99.000	0,20	-3,0
	Omeprazol "Alternova"	497.000	-3,4	171.000	0,34	0,3
	Omeprazol "Easypharm"	444.000	9,5	132.000	0,30	-1,0
	Omeprazol "Arcana"	153.000	1,5	32.000	0,21	-2,6
Pantoprazol	Pantoloc	49.790.000	0,8	17.371.000	0,35	-0,3
	Pantoprazol "Genericon"	13.908.000	2,8	4.404.000	0,32	-0,3
	Pantoprazol "Sandoz"	12.746.000	5,0	4.006.000	0,31	-0,6
	Pantoprazol "1A Pharma"	7.803.000	-4,0	2.367.000	0,30	-0,2
	Pantoprazol "Plus Pharma"	7.330.000	91,3	1.385.000	0,19	-10,7
	Pantip	6.269.000	-5,8	1.987.000	0,32	0,0
	Pantoprazol "Ratiopharm"	5.816.000	29,3	1.133.000	0,19	-26,4
	Pantoprazol "Actavis"	5.376.000	4,9	1.220.000	0,23	-0,1
	Pantoprazol "Stada"	4.395.000	-5,1	902.000	0,21	-5,8
	Panprabene	3.695.000	-11,0	1.106.000	0,30	-0,6
	Zurcal	3.612.000	-12,5	1.371.000	0,38	-0,2
	Pantoprazol "G.L."	3.185.000	30,1	587.000	0,18	-13,4
	Pantoprazol "Nycomed"	3.036.000	-15,4	1.050.000	0,35	-0,8
	Gastroloc "Hexal"	2.974.000	-10,4	904.000	0,30	-0,5
	Pantoprazol "Alternova"	2.431.000	6,5	733.000	0,30	-0,9
	Pantoprazol "Bluefish"	1.643.000	-12,6	331.000	0,20	-8,4
	Pantoprazol "Merck"	1.614.000	-16,5	488.000	0,30	-0,3
	Pantoprazol "A-Med"	989.000	>1.000.0	180.000	0,18	-36,3
	Gastrozol	697.000	-24,2	138.000	0,20	-9,0
	Pantoprazol "Arcana"	483.000	-15,6	140.000	0,29	-0,6
	Pantoprazol "Ranbaxy"	104.000	-12,5	25.000	0,24	-0,2
Lansoprazol	Lansobene	8.308.000	-11,2	3.888.000	0,47	0,0
	Agopton	4.082.000	-12,3	3.242.000	0,79	0,0
	Lansoprazol "Sandoz"	1.337.000	-11,7	603.000	0,45	0,1
	Lansoprazol "Stada"	781.000	-9,6	316.000	0,40	-0,8
	Lansoprazol "Alternova"	609.000	-9,8	332.000	0,54	-0,3
	Lansoprazol "Actavis"	544.000	-13,6	232.000	0,43	-0,7
	Lansoprazol "Genericon"	455.000	-6,2	193.000	0,42	-0,7
	Lansohexal	432.000	-16,6	195.000	0,45	-0,1
	Lansoprazol "Arcana"	271.000	-19,0	129.000	0,48	-0,7
	Lansoprazol "Plus Pharma"	193.000	1,5	80.000	0,42	-0,8
	Lansoprazol "Teva"	12.000	573,2	8.000	0,68	1,1
Rabeprazol	Pariet	2.687.000	-17,7	2.940.000	1,09	-19,5
	Rabeprazol "Sandoz"	238.000	91,5	146.000	0,61	-2,5
	Rabeprazol "Ratiopharm"	150.000	89,8	90.000	0,60	-2,5
	Rabeprazol "1A Pharma"	108.000	177,7	63.000	0,58	-6,3
	Rabeprazol "Krka"	76.000	179,4	46.000	0,61	-2,2
	Rabeprazol "Actavis"	51.000	107,1	29.000	0,57	-6,3
Esomeprazol	Nexium	8.093.000	-8,1	3.492.000	0,43	0,3
	Durotiv	7.278.000	34,6	2.359.000	0,32	-0,5
	Esomeprazol "Ratiopharm"	6.028.000	-7,7	1.916.000	0,32	-0,4
	Esomeprazol "Sandoz"	4.535.000	-0,9	1.386.000	0,31	-0,2
	Esomeprazol "Genericon"	2.112.000	22,1	669.000	0,32	-0,2
	Esomeprazol "Plus Pharma"	1.300.000	56,7	391.000	0,30	-2,9
	Esomeprazol "Stada"	788.000	50,2	234.000	0,30	-2,2
	Esomeprazol "Actavis"	608.000	565,6	183.000	0,30	-0,7
	Esomeprazol "Krka"	380.000	0,9	124.000	0,32	-0,4
	Esomeprazol "Ranbaxy"	137.000	-34,4	41.000	0,30	0,0
Summe		**212.348.000**	**0,8**	**73.055.000**	**0,34**	**-4,6**

Tab. 4.10.2: Verordnung von Protonenpumpenhemmern

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Kombinationen aus Salzen (Antazida)	Maalox	148.000	4,4	102.000	0,69	-2,6
	Rennie	5.000	23,5	2.000	0,49	6,0
	Riopan	8.000	-18,7	4.000	0,51	9,9
	Talcid	3.000	-3,8	2.000	0,58	4,8
Oxetacain	Tepilta	5.000	-4,7	16.000	2,91	0,0
Cimetidin	Cimetidin "Genericon"	119.000	-1,0	89.000	0,75	-0,2
	Ulcostad	34.000	-35,8	25.000	0,72	-0,8
Ranitidin	Ulsal	2.320.000	-4,5	1.253.000	0,54	0,4
	Zantac	1.697.000	-6,4	892.000	0,53	-0,1
	Ranic	937.000	-6,5	436.000	0,46	0,0
	Ranitidin "Ratiopharm"	183.000	4,1	89.000	0,48	0,1
	Ranitidin "Stada"	117.000	16,6	55.000	0,46	-0,7
	Ranitidin "1A Pharma"	82.000	-5,7	37.000	0,46	0,0
Famotidin	Ulcusan	1.999.000	-8,3	931.000	0,47	0,0
	Famotidin "Genericon"	574.000	1,9	244.000	0,42	-0,2
	Famotidin "Stada"	471.000	-2,0	195.000	0,41	0,0
	Famosin	372.000	-10,4	158.000	0,42	0,0
	Famotidin "Ratiopharm"	87.000	-59,0	37.000	0,43	0,3
	Famotidin "Interpharm"	64.000	-0,6	26.000	0,41	0,0
Misoprostol	Cyprostol	18.000	14,9	30.000	1,65	0,0
Sucralfat	Sucralfat "Genericon"	1.304.000	53,4	959.000	0,74	0,0
	Sucralan	679.000	43,1	556.000	0,82	-0,3
	Ulcogant	619.000	-53,1	558.000	0,90	2,5
	Sucramed	7.000	11,5	5.000	0,70	-0,2
Alginat	Gaviscon	14.000	376,5	3.000	0,19	-33,4
Summe (A02)		**224.216.000**	**0,4**	**79.758.000**	**0,36**	**-4,50**

Tab. 4.10.3: Verordnung von Mitteln bei säurebedingten Magenerkrankungen (ohne Protonenpumpenhemmer), 2014. Der Summenwert enthält alle Mittel zur Therapie säurebedingter Magenerkrankungen (A02).

Einsparpotential

Es liegen nur wenige Vergleichsstudien von Cimetidin und Ranitidin vor (z.B. beim Ulcus ventriculi), wobei keine Substanz eine klare Überlegenheit zeigt; deshalb werden in der Kalkulation Cimetidin durch das kostengünstigere Famotidin ersetzt[22,23].
Mössner[26] geht davon aus, dass in Deutschland PPI im Rahmen einer unkritischen Polypharmazie verordnet werden, eine zurückhaltende Verordnung und Einhaltung der vorgesehenen Indikationen der Fachinformation, besonders hinsichtlich Langzeittherapie, erscheint als angebracht. Da kein PPI in vergleichbarer Dosierung eine eindeutige Überlegenheit gegenüber einem anderen in kontrollierten Studien gezeigt hat, wurden patentgeschützte Arzneimittel durch generische Präparate anderer Substanzen ersetzt (z.B. durch Pantoprazol, Omeprazol oder Esomeprazol).
Alternativ wurde eine Berechnung ohne Ersetzungen erstellt.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Ranitidin	2.761.000	5.337.000	307.000	11,10	Preisgünstigstes Präparat
Famotidin	1.591.000	3.567.000	129.000	8,11	
Omeprazol	7.900.000	22.862.000	3.330.000	42,15	
Pantoprazol	41.827.000	137.895.000	15.661.000	37,44	
Lansoprazol	9.218.000	17.023.000	2.238.000	24,28	
Rabeprazol	3.314.000	3.310.000	1.395.000	42,09	
Esomeprazol	10.795.000	31.258.000	1.421.000	13,16	
Sucralfat	2.078.000	2.610.000	225.000	10,82	
Summe	**79.758.000**	**224.216.000**	**24.706.000**	**30,98**	

Tab. 4.10.4: Einsparpotential bei Magentherapeutika ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Ranitidin	2.761.000	5.337.000	569.000	20,62	Ersetzen durch Famotidin
Famotidin	1.591.000	3.567.000	129.000	8,11	Preisgünstigstes Präparat
Omeprazol	7.900.000	22.862.000	3.553.000	44,98	Ersetzen durch Pantoprazol
Pantoprazol	41.827.000	137.895.000	15.661.000	37,44	Preisgünstigstes Präparat
Lansoprazol	9.218.000	17.023.000	5.983.000	64,91	Ersetzen durch Pantoprazol
Rabeprazol	3.314.000	3.310.000	2.685.000	81,03	
Esomeprazol	10.795.000	31.258.000	4.856.000	44,99	
Sucralfat	2.078.000	2.610.000	225.000	10,82	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**79.758.000**	**224.216.000**	**33.663.000**	**42,21**	

Tab. 4.10.5: Einsparpotential bei Magentherapeutika mit Ersetzungen.

Referenzen

1. Ahn JS, Eom CS, Jeon CY, Park SM.: Acid suppressive drugs and gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. World J Gastroenterol. 2013 Apr 28;19(16):2560-8
2. Anagnostopoulos GK, Tsiakos S, Margantinis G, Kostopoulos P, Arvanitidis D.: Esomeprazole vs omeprazole for the eradication of Helicobacter pylori infection: results of a randomized controlled study. J Clin Gastroenterol. 2004 Jul;38(6):503-6.
3. Bour B, Staub IL et. al: , Chousterman M, Lahayle D, Nalet B, Nouel O, Pariente A, Tocque E, Bonnot-Marlier S: Longterm treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Apr 1;21(7):805-12.
4. DeVanlt KR, Castell DO; American College of Gastroenterology: Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 100: 190-200., 2005
5. Edwards SJ, Lind T, Lundell L.: Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis - a comparison of esomeprazole with other PPIs. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Sep 1;24(5):743-50. Review.
6. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann IC, Bolten W, Bornschein J, Götze O, Höhne W, Kist M, Koletzko S, Labenz I, Layer P, Miehlke S. Morgner A, Peitz U, Preiss JC, Prinz C, Rosien U, Schmidt WE, Schwarzer A, Suerbaum S, Tirnmer A, Treiber G, Vieth M.: S3-Leitlinie "Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit". Z Gastroenterol2009; 47: 68-102.
7. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC.: Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. Therap Adv Gastroenterol. 2012 Jul;5(4):219-32.
8. Hermos JA, Young MM, Fonda JR, Gagnon DR, Fiore LD, Lawler EV. Risk of community-acquired pneumonia in veteran patients to whom proton pump inhibitors were dispensed.Clin Infect Dis. 2012 Jan 1;54(1):33-42.
9. Labenz J, Armstrong D et al.: Esomeprazole 20 mg vs. pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study. Aliment Pharmacol Ther 2005, 22: 803-811
10. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt S, Schütze K, Wallner G, Juergens H, Preiksaitis H, Keeling N, Naucler E, Eklund S; Expo Study Investigators. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Mar 15;21(6):739-46.
11. Lind T, Mégraud F, Unge P, Bayerdörffer E, O'Morain C, Spiller R, van Zenten S el al: The MACH 2 study: Role of omeprazole in eradication of Helicobacter pylori with 1-week triple therapies. Gastroenterology 1999; 116: 248-253.
12. Malfertheiner P, Megraud P, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D,Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EI: Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007, 56: 772-781.
13. Oh S. Proton pump inhibitors - uncommon adverse effects. Aust Fam Physician. 2011 Sep;40(9):705-8.
14. Peura DA, Gudmundson J, Siepman N, Pilmer BL, Preston I: Proton pump inhibitors: effective first-line treatment for management of dyspepsia. Dig Dis Sci 2007; 52: 983-987
15. Stedman CA, Barclay ML: Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2000, 14: 963-975.
16. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of Kalzium, vitamin B12, iron, and magnesium. Curr Gastroenterol Rep. 2010 Dec;12(6):448-57.
17. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Sep 15;18(6):559-68.
18. Zheng RN.: Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis. World J Gastroenterol. 2009 Feb 28;15(8):990-5.
19. Langbein K, Verschlussache Medizin, Ecowin Verlag; Auflage: 2., Aufl. 2009, ISBN 3902404736
20. McQuaid KR, Isenberg JI: Medical therapy of peptic ulcer disease., Surg Clin North Am. 1992 Apr;72(2):285-316
21. Blum AL, Gysi B, Koelz HR, Behandlung peptischer Ulzera, pharma-kritik 15/01, 1993
22. Lee FI, Booth SN, Cochran KM, Crowe J, Dickinson RJ, Kennedy NP, Cottrell J, Mann SG.: Single night-time doses of 40 mg famotidine or 800 mg cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther. 1989 Oct;3(5):505-12.
23. Rodrigo L, Viver J, Conchillo F, et al.: A multicenter, randomized, double-blind study comparing famotidine with cimetidine in the treatment of active duodenal ulcer disease. Digestion. 1989;42(2):86-92.
24. Song H, Zhu J, Lu D.: Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 2;(12):
25. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J.: Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. BMJ Open. 2017 Oct 30;7(10):e017739.
26. Mössner J.: The Indications, Applications, and Risks of Proton Pump Inhibitors, Dtsch Arztebl Int. 2016 Jul 11;113(27-28):
27. Maton PN, Burton ME.: Antacids revisited: a review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. Drugs. 1999 Jun;57(6): 855-70.
28. Reinke CM, Breitkreutz J, Leuenberger H.: Aluminium in over-the-counter drugs: risks outweigh benefits? Drug Saf. 2003; 26(14):1011-25.
29. Zumkley H, Bertram HP, Brandt M, Roedig M, Spieker S, Kisters K.; Aluminum concentration in the bones and brain following the administration of antacids, Fortschr Med Suppl. 1987;19:15-8.

4.10.3. Prokinetika, Setrone, Spasmolytika

In der Gruppe der Prokinetika sind Metoclopramid und Domperidon registriert. Beide Substanzen sollten aufgrund ihres Nebenwirkungspotentials nur unter entsprechender Indikationsstellung gezielt verordnet werden: Metoclopramid kann aufgrund seines Dopamin-Antagonismus und seiner ZNS-Gängigkeit Dyskinesien hervorrufen („Parkinsonoid“, relatives Risiko 4%)[2,3,6], bei Parkinsonpatienten kann die Anwendung zur Enzephalopathie führen[7]. Die Dosierung der oralen Metoclopramid-Lösungen war in Österreich mit 4mg/ml hoch angesetzt, nach Häufung schwerer Nebenwirkungen wurde die höchstzulässige Konzentration von der EMA auf 1mg/ml beschränkt, weshalb die in Österreich gebräuchlichen oralen Lösungen vom Markt genommen wurden[25], die Zubereitung als Filmtablette ist unverändert verfügbar. Das Wirkprinzip von Domperidon beruht ebenso auf dem Dopamin-Antagonismus, die Substanz ist aber nicht ZNS-gängig, weshalb keine Dyskinesien auftreten[5]. Unter Domperidon kam es vermehrt zu QT-Verlängerungen mit beschriebenen Todesfällen, eine entsprechende Sicherheitswarnung durch das BASG ist ergangen[1,4,8].

Setrone (5-HT_3-Antagonisten) sind in erster Linie zur Behandlung und Prophylaxe des Erbrechens unter zytostatischer Therapie und unter Strahlentherapie indiziert. Bei verzögertem Erbrechen sind sie nicht wirksamer als Glucocorticoide (z.B. Dexamethason), weshalb Glucocorticoide in den meisten Tumortherapieschemata die Basisantiemese darstellen. Die einzelnen Substanzen sind hinsichtlich Effektivität und Sicherheit bei zytostatikainduziertem Erbrechen als gleichwertig anzusehen, bei postoperativem Erbrechen (PONV, *post-operative nausea and vomiting*) scheint Ondansetron den anderen Setronen überlegen zu sein[12]. Bei Kinetosen und Dysenterie sind Setrone ineffektiv. Setrone besitzen zahlreiche, mitunter schwere Nebenwirkungen (extrapyramidal-motorische Störungen, Krampfanfälle, Denkstörungen, psychische Veränderungen sowie schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen und Angina pectoris bis hin zum Myokardinfarkt bzw. Herzstillstand)[9,10,11].

Spasmolytika sind indiziert bei Koliken (Magen-Darm, Nierenkoliken, Gallenkoliken), werden aber auch in der symptomatischen Therapie des Reizdarmsyndroms eingesetzt (Mebeverin ist für diese Indikation zugelassen). Die Substanzen blockieren muskarinerge Acetylcholin-rezeptoren und hemmen dadurch die Kontraktion glatter Muskeln. Mit Buscopan compositum war bis 2008 ein Metamizol-hältiges Kombinationspräparat in Österreich zugelassen (in Deutschland wurden Metamizol-haltige Kombinationspräparate bereits 1987 vom Markt genommen). Mittlerweile wurde Metamizol durch Paracetamol ersetzt (die Präparate sind rezeptpflichtig)[24].

Carminativa sollen Völlegefühl, Blähungen und übermäßige Gasbildung bekämpfen. Die Substanzen (Dimeticon, Simeticon, Silikate) wirken in erster Linie entschäumend. Bei Säuglingen ist Dimeticon nicht effektiver als Placebo, bei Erwachsenen liegen nur Daten in der Diagnostik-Vorbereitung vor[24].

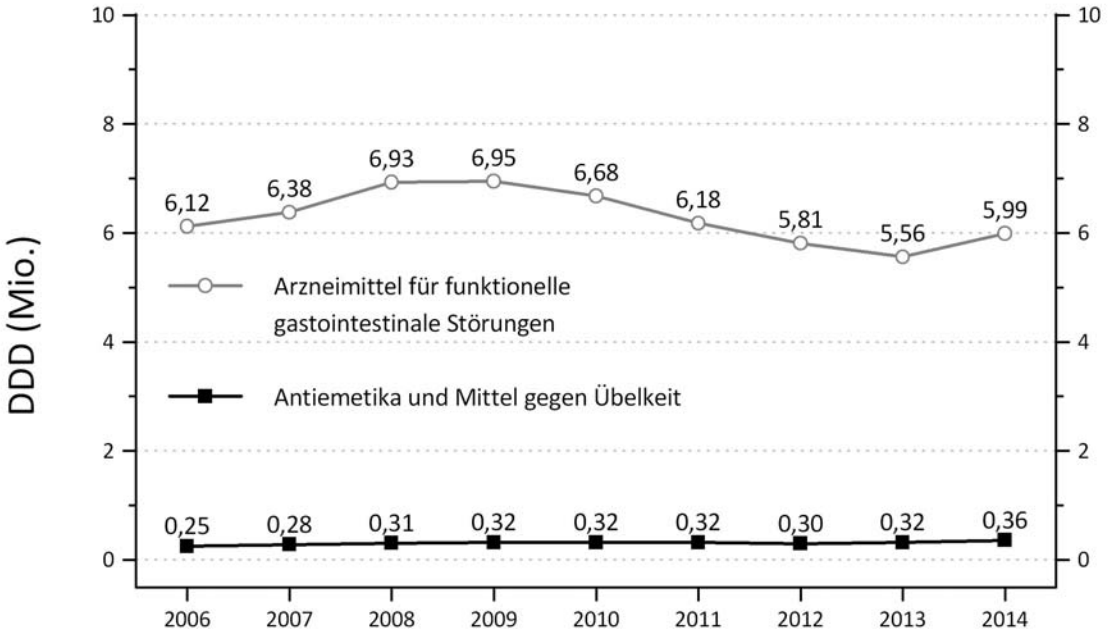

Abb. 4.10.3: Verordnungen von Arzneimitteln für funktionelle gastrointestinale Störungen und Antiemetika.

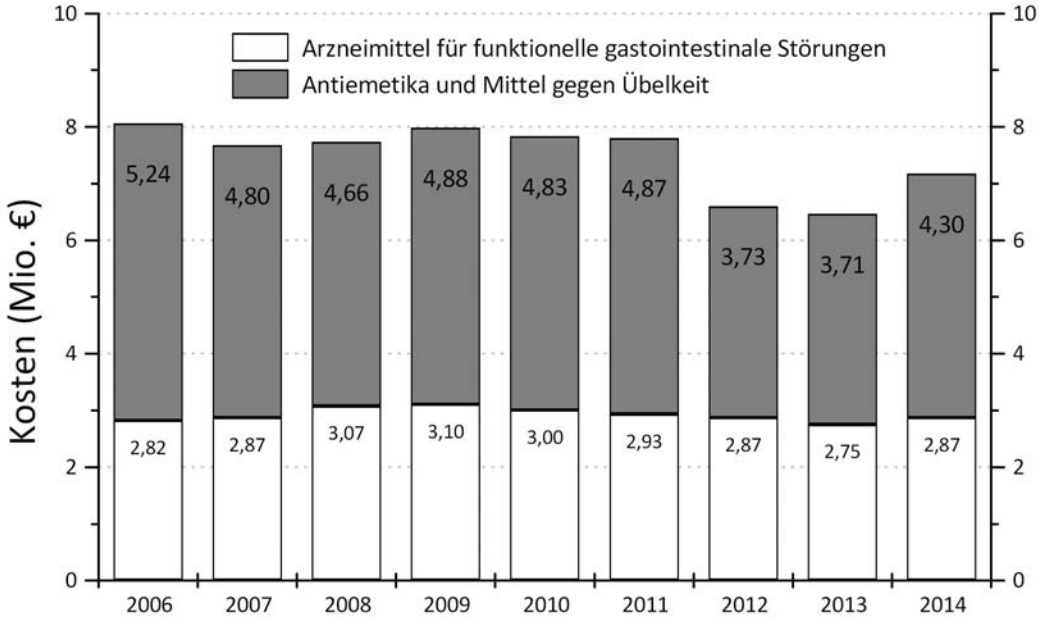

Abb. 4.10.4: Kosten von Arzneimitteln für funktionelle gastrointestinale Störungen und Antiemetika.

4.10.4. Laxantien, Antidiarrhoika, Digestiva

Laxantien (Mittel gegen Verstopfung) werden bei Obstipation eingesetzt, wobei begleitend diätetische Maßnahmen anzuwenden sind[16]. Osmotische Laxantien (Lactulose, Macrogol) werden im Gastrointestinaltrakt nicht resorbiert und entfalten ihre Wirkung, indem sie Wasser im Dickdarm anziehen; essentiell ist dabei eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, besonders bei Diuretikatherapie und sommerlichem Wetter ist dem Flüssigkeitshaushalt besondere Beachtung zu schenken. Eine wichtige Indikation für osmotische Laxantien ist die Obstipation durch Opiate. Stimulierende Laxantien (auch als „Kontaktlaxantien" bezeichnet) wie Bisacodyl und das strukturverwandte Natriumpicosulfat bewirken eine verstärkte Sekretion im Mucosaepithel. Picoprep, Citrafleet, Moviprep, Klean-Prep und weitere werden zur Koloskopie-Vorbereitung benutzt. Der chronische Gebrauch von stimulierenden Laxantien ist mit einem erhöhtem Karzinomrisiko (v. A. Blasenkarzinome), besonders bei Frauen, verbunden[14,15]. Alle Laxantien führen bei chronischem und übermäßigem Gebrauch zu Elektrolytverlust, wodurch Herzrhythmusstörungen oder auch verstärkte Obstipation resultieren können. Pflanzliche Präparate auf Anthrachinonbasis können rezeptfrei abgegeben und sind nicht erstattungsfähig.

4.10.5. Gallen-und Lebertherapie

Ursodeoxycholsäure ist eine chemisch synthetisierte Gallensäure (3% des menschlichen Gallensäurepools besteht aus Ursodeoxycholsäure; die Bezeichnung „Urso" stammt vom hohen Gehalt dieser Substanz beim chinesischen Schwarzbären). Das Präparat wird zur chemischen Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen und in der Therapie der primären biliären Zirrhose und weiteren (seltenen) angeborenen cholestatischen Lebererkrankungen eingesetzt.
Artischockenextrakt (Cynarix und andere) besitzt schwache lipidsenkende Eigenschaften und eine Wirkung in der symptomatischen Therapie bei funktionaler Dyspepsie, wobei keine größeren Studien zur Stütze dieser Hypothesen vorliegen[19].
Ornithin (Hepa Merz und andere) ist zugelassen zur Behandlung der hepatischen Enzephalopathie bei Leberzirrhose und anderen Lebererkrankungen[20,21], eine Metaanalyse zeigt jedoch keine Evidence für eine signifikante Wirkung[39]; beim akuten Leberversagen hat die Substanz keine Auswirkungen auf den Ammoniakspiegel (dieser ist in erster Linie für die hepatische Enzephalopathie verantwortlich) oder das Überleben[39].
Silymarin, ein Mistelpräparat, hat keine nachweisbare Wirkung bei Leberschäden durch Alkohol oder Virushepatitis[18].

4.10.6. Mittel gegen chronisch entzündliche Darmerkrankungen

In der Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa werden Glucocorticoide und intestinale Antiphlogistika (Salizylate: Sulfasalazin, Mesalazin, Olsalazin), aber auch Immunsupressiva eingesetzt[37,38]. Budesonid hat aufgrund seines hepatischen first-pass Effekts nur geringe systemische Nebenwirkungen[22], bei Befall von Rektum und Sigma kann das Präparat auch als Klysma bzw. Rektalschaum verabreicht werden. Die Hauptwirkung ist die Remissionsinduktion. Intestinale Antiphlogistika sind Prodrugs, deren Pharmakokinetik eine selektive Freisetzung bzw. Anreicherung im Colon bewirkt[24]. Die Wirkung der Salizylate ist in erster Linie die Remissionserhaltung, Sulfasalazin enthält eine Sulfonamidkomponente mit dem entsprechenden Risiko allergischer Reaktionen, doch sind auch die sulfonamidfreien Substanzen nicht nebenwirkungsfrei (Mesalazin: Übelkeit, Verdauungsstörungen, Kopfschmerzen; Olsalazin: sekretorische Diarrhoe)[23]. Verschiedene Immunsuppressiva (Methotrexat, Azathioprin/6-Mercaptopurin[36], Biologicals) werden ebenfalls in der Therapie

chronisch entzündlicher Darmerkrankungen eingesetzt. Die Substanzen werden im Kapitel „Immunsuppressiva“ (4.3.1) beschrieben.

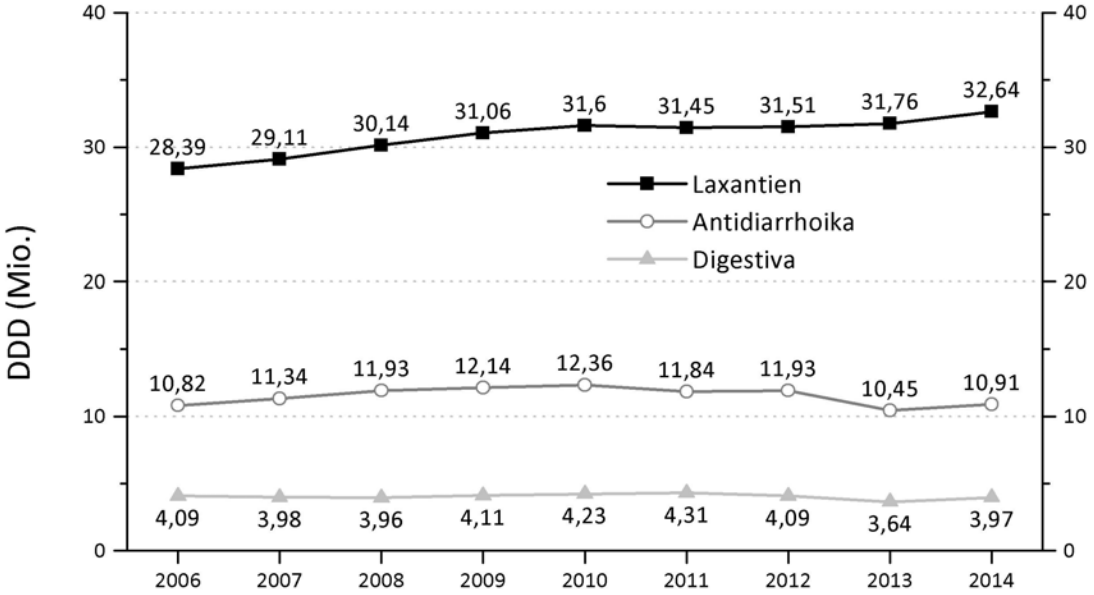

Abb. 4.10.5: Verordnung von Präparaten zur Therapie von Verdauungsstörungen.

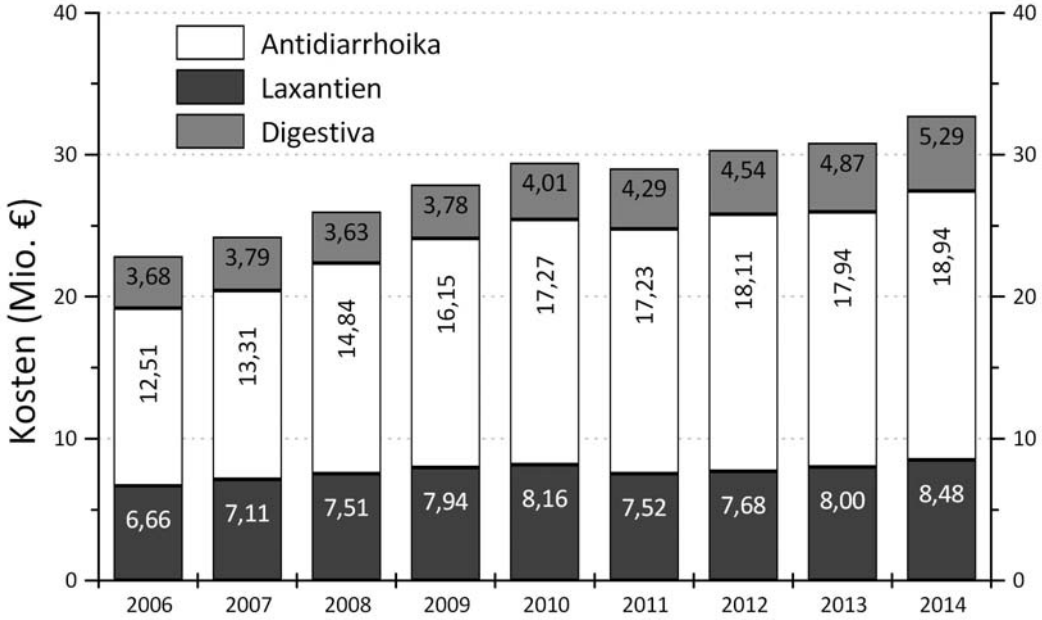

Abb. 4.10.6: Kosten bei Präparaten zur Therapie von Verdauungsstörungen.

4.10.7. Antidiarrhoika

Durchfallerkrankungen gehören nach den Erkältungskrankheiten zu den häufigsten Erkrankungen in der Normalbevölkerung; im Hintergrund stehen meist bakterielle oder virale Infektionen, die jedoch nur selten einer spezifischen Therapie bedürfen. Im Mittelpunkt der Therapie steht der Flüssigkeits- und Elektrolytersatz, besonders bei Kindern und im Senium[33,35]. Loperamid ist ein nichtresorbierbares Opiat, das über enterale Rezeptoren die Darmtätigkeit (Motilität und Sekretion) hemmt. Bei schweren bakteriellen Diarrhöen ist die Substanz kontraindiziert, da sie den Verlauf aggravieren kann[35]. Mikroorganismen (so genannte Probiotika) können durch Wiederherstellung der durch den Durchfall beeinträchtigten Darmflora die Rekonvaleszenz beschleunigen, es liegen diesbezüglich jedoch zu wenige Daten vor[34].

4.10.8. Antiinfektiva

Rifaximin ist ein nichtresorbierbares Rifamycinderivat. Es ist zugelassen zur Therapie unkomplizierter Divertikelerkrankungen, hepatischer Encephalopathie (Reduktion bakterieller Stoffwechselprodukte), pseudomembranöse Kolitis durch Clostridium difficile, bakterielles Überwucherungs-Syndrom aber auch für die Reisediarrhoe – in dieser Indikation wird die Substanz augrund des Risikos der Resistenzentwicklung nicht empfohlen[31,32]. Paromomycin eignet sich bei intestinaler (nicht-invasiver) Amöbenruhr.
Intestinale Mykostatika sind indiziert bei Patienten mit dem Risiko der Entwicklung einer invasiven Candidiasis oder erhöhtem Aspergillose-Risiko bei nachgewiesener Darmkolonialisation, also Patienten mit soliden oder hämatologischen Neoplasmen, bei Neutropenie, Immunsuppression, HIV-Infektionen sowie kritisch kranke bzw. intensivpflichtige Patienten.

4.10.9. Enzympräparate

Enzympräparate (gewonnen aus Schlachtabfällen wie Schweinepankreas) sind bei Insuffizienz des exokrinen Pankreas indiziert (Mukoviszidose, chronische Pankreatitis, Pankreas-operationen, Karzinome, gastrointestinale Bypassoperationen)[27,30]. Die Indikation bzw. Dosierung soll sich dabei nach dem Fettgehalt im Stuhl richten, alternativ kann auch die Pankreaselastase im Stuhl herangezogen werden, die jedoch erst bei fortgeschrittener Pankreasinsuffizienz pathologische Werte liefert[28,29]. Bei Völlegefühl und Dyspepsie sind Enzympräparate ineffektiv[24]. Hochdosierte Präparate können Entzündungen, Fibrosen und Strikturen des Darmes[26] bedingen.

Einsparpotential

Durch konsequente Verordnung preisgünstiger Generika wäre für das Jahr 2014 eine geringfügige Einsparung bei ausgewählten Gastroenterologika möglich gewesen. Weiteres Einsparpotential ergibt sich bei Setronen durch die bevorzugte Verwendung von Granisetron bei den Setronen und durch das Ersetzen von Macrogol-Präparaten durch Lactulose.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Arzneimittel für funktionelle gastrointestinale Störungen (A03)						
Mebeverin	Colofac	1.806.000	-2,5	705.000	0,39	0,0
Glycopyrronium	Robinul	3.000	6,5	57.000	16,70	0,0
Pfefferminzöl	Colpermin	141.000	3,1	91.000	0,64	0,0
Silikate	Antiflat	407.000	15,2	399.000	0,98	4,5
	Lefaxin "Bayer"	8.000	-4,0	4.000	0,44	7,7
	Sab-Simplex	7.000	10,0	6.000	0,95	0,0
Atropin	Atropin "Nycomed"	3.000	15,4	3.000	1,11	0,7
Butylscopolamin	Buscopan	60.000	-5,8	105.000	1,75	1,6
	Buscapina	23.000	3,9	48.000	2,07	0,0
Butylscopolamin/P.	Buscapina Plus	16.000	12,4	10.000	0,59	3,1
Metoclopramid	Paspertin	1.354.000	6,7	620.000	0,46	-10,1
	Metogastron	44.000	-75,1	22.000	0,51	1,1
	Metoceolat	12.000	-41,2	5.000	0,43	0,0
	Ceolat	4.000	-	3.000	0,76	-
Domperidon	Motilium	2.106.000	29,4	788.000	0,37	-2,6
Summe		**5.993.000**	**7,9**	**2.868.000**	**0,48**	**-3,3**
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit (A04)						
Ondansetron	Zofran	259.000	12,4	2.502.000	9,68	1,0
	Ondansan	26.000	45,7	237.000	9,18	1,1
	Zofran i.v.	2.000	-23,6	61.000	38,95	4,9
Granisetron	Granisetron "Actavis"	34.000	11,9	259.000	7,51	0,0
	Kytril	6.000	-30,2	79.000	13,04	0,0
Tropisetron	Navoban	1.000	-69,80	11.000	19,52	1,9
Aprepitant	Emend	28.000	7,4	947.000	33,41	0,0
Summe		**356.000**	**12,1**	**4.303.000**	**12,08**	**3,5**
Leber- und Gallentherapie (A05)						
Ursodesoxycholsäure	Ursofalk	1.887.000	6,4	3.017.000	1,60	-4,0
Ätherische Öle	Rowachol	356.000	-3,2	19.000	0,05	-16,3
Pflanzenextrakte	Cynarix	41.000	-90,1	10.000	0,24	30,4
	Gallesyn	1.000	-40,1	1.000	0,58	4,4
Ornithin	Hepa Merz	396.000	0,4	899.000	2,27	-0,6
	Hepasan	4.000	-22,8	11.000	2,59	0,6
	Essentiale	2.000	19,8	2.000	0,64	5,1
Silymarin	Legalon	9.984.000	2,5	3.469.000	0,35	-1,1
	Apihepar	488.000	0,0	204.000	0,42	0,0
Summe		**13.159.000**	**-0,3**	**7.632.000**	**0,58**	**0,6**
Mittel bei Obstipation (Laxantien, A06)						
Bisacodyl	Dulcolax	190.000	7,2	59.000	0,31	-2,3
	Laxbene "Ratiopharm"	10.000	31,1	3.000	0,26	23,1
Natriumpicosulfat	Guttalax	1.287.000	194,9	228.000	0,18	-1,1
	Agaffin	746.000	-1,2	291.000	0,39	-0,5
	Laxasan	5.000	14,4	2.000	0,31	0,0
Senna-Glycoside	Agiolax	25.000	11,2	7.000	0,28	3,2
Natriumpicosulfat-Komb	Picoprep	10.000	6,0	193.000	18,81	3,4
	Citrafleet	1.000	>1.000,0	15.000	14,15	0,0
Isphagula	Agiocur	4.000	-26,1	1.000	0,31	4,8
Lactulose	Laevolac	12.352.000	-4,3	2.361.000	0,19	0,0
	Lactulose "Mip"	3.191.000	-6,1	390.000	0,12	0,0
	Lactulose "Genericon"	2.564.000	-11,8	403.000	0,16	0,0
	Lactulose "Hexal"	1.107.000	5,7	157.000	0,14	0,0
	Lactulose "Arcana"	270.000	-22,2	40.000	0,15	0,0
Lactitol	Importal	167.000	-11,0	61.000	0,37	0,0
Macrogol	Forlax	424.000	-8,8	167.000	0,40	0,0
Macrogol-Komb.	Klean-Prep	12.000	11,3	195.000	15,70	0,0
	Molaxole	8.732.000	14,1	2.490.000	0,29	0,0
	Movicol	549.000	6,5	265.000	0,48	-0,9
	Moviprep	22.000	-0,1	290.000	13,08	8,7
	Endofalk	6.000	-0,6	81.000	13,90	0,0
Einläufe	Microklist	56.000	-7,0	49.000	0,88	-0,7
	Microlax	449.000	23,2	365.000	0,81	0,0
Naltrexon	Relistor	4.000	6,0	66.000	15,97	-0,2
CO_2-Laxantien	Lecicarbon	397.000	1,6	123.000	0,31	1,3
Prucaloprid	Resolor	24.000	27,3	77.000	3,22	1,2
Linaclotid	Constella	31.000	653,4	79.000	2,54	-2,6
Summe		**32.636.000**	**2,80**	**8.480.000**	**0,26**	**3,2**

Tab. 4.10.6: Verordnung von Magen/Darm-Mitteln; P: Paracetamol, Komb: Kombinationen

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Mittel gegen Durchfall (Antidiarrhoika), antiinflammatorische Substanzen						
Nystatin	Mycostatin	69.000	3,9	189.000	2,73	1,4
Paromomycin	Humatin	11.000	-6,6	190.000	16,82	-2,6
Amphotericin B	Ampho-Moronal	30.000	-8,6	74.000	2,44	-0,2
Vancomycin	Vancomycin Enterocaps	8.000	-27,5	263.000	33,10	-0,1
	Vancomycin „Astro“	3.000	373,6	66.000	25,43	2,1
Rifaximun	Colidimin	856.000	8,6	4.476.000	5,23	-0,5
Fidaxomicin	Dificlir	1.000	5,6	121.000	159,02	0,0
Carbo	Carbo Medicinalis "Sanova"	1.000	-16,5	1.000	2,17	7,0
Loperamid	Enterobene	320.000	5,1	244.000	0,76	-0,2
	Imodium	21.000	-3,2	30.000	1,43	9,0
	Imosec	1.000	-1,8	2.000	1,45	0,0
Hydrocortison	Budo-San	310.000	10,3	1.070.000	3,46	-0,7
	Entocort	193.000	-4,6	898.000	4,66	0,1
Sulfasalazin	Salazopyrin	844.000	2,9	699.000	0,83	-0,1
Mesalazin	Pentasa	1.850.000	9,0	2.706.000	1,46	0,2
	Salofalk	1.583.000	2,9	2.593.000	1,64	1,8
	Mesagran	1.134.000	13,5	1.686.000	1,49	-0,2
	Claversal	795.000	1,7	1.094.000	1,38	0,6
	Mezavant	62.000	38,3	96.000	1,55	-2,4
Olsalazin	Dipentum	1.000	-63,6	1.000	1,26	0,0
Mikroorganismen	Bioflorin	684.000	3,0	496.000	0,73	0,0
	Mutaflor	318.000	4,5	484.000	1,52	0,0
	Symbioflor	7.000	-17,4	1.000	0,18	2,2
	Antibiophilus	389.000	2,3	326.000	0,84	3,7
	Hylak	309.000	0,8	61.000	0,20	0,1
	Infloran	13.000	-20,8	7.000	0,54	0,0
	Omniflora	1.039.000	-6,6	644.000	0,62	0,0
	Yomogi	58.000	9,4	82.000	1,43	0,0
Summe		**10.908.000**	**4,4**	**18.938.000**	**1,74**	**1,1**
Enzympräparate (Digestiva)						
Enzyme	Kreon	3.908.000	9,7	5.238.000	1,34	-0,8
	Helopanflat	48.000	-18,9	34.000	0,72	0,3
	Pankreoflat	15.000	3,2	17.000	1,13	0,0
Summe		**3.971.000**	**9,1**	**5.290.000**	**1,33**	**-0,5**

Tab. 4.10.7: Verordnung von weiteren Magen/Darm-Mitteln

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Metoclopramid	651.000	1.413.000	43.000	6,63	Preisgünstigstes Präparat
Ondansetron	2.813.000	286.000	183.000	6,49	
Granisetron	347.000	41.000	39.000	11,37	
Bisacodyl	62.000	200.000	8.000	12,73	
Natriumpicosulfat	521.000	2.038.000	158.000	30,32	
Lactulose	3.351.000	19.485.000	842.000	25,14	
Macrogol-Kombinationen	3.322.000	9.322.000	106.000	3,19	
Natriumlaurylsulfat-Einläufe	414.000	505.000	3.000	0,78	
Loperamid	277.000	343.000	15.000	5,43	

Tab. 4.10.8: Einsparpotential bei Magen/Darm-Mitteln ohne Ersetzungen, 2014.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Metoclopramid	651.000	1.413.000	43.000	6,63	Preisgünstigstes Präparat
Ondansetron	2.813.000	286.000	620.000	22,05	Ersetzen durch Granisteron
Granisetron	347.000	41.000	39.000	11,37	Preisgünstigstes Präparat
Tropisetron	11.000	1.000	6.000	61,53	Ersetzen durch Granisteron
Bisacodyl	62.000	200.000	8.000	12,73	Preisgünstigstes Präparat
Natriumpicosulfat	521.000	2.038.000	158.000	30,32	
Lactulose	3.351.000	19.485.000	842.000	25,14	
Macrogol	167.000	424.000	112.000	67,04	Ersetzen durch Lactulose
Macrogol-Kombinationen	3.322.000	9.322.000	1.549.000	46,64	Preisgünstigstes Präparat
Natriumlaurylsulfat-Einläufe	414.000	505.000	3.000	0,78	
Loperamid	277.000	343.000	15.000	5,43	

Tab. 4.10.9: Einsparpotential bei Magen/Darm-Mitteln mit Ersetzungen, 2014.

Referenzen

1. Anonym: Domperidone and sudden death.Prescrire Int. 2006 Dec;15(86):226.
2. Avorn J, Gurwitz JH; Bohn RL, Mog, Increased incidence of levodopa therapy following metoclopramide use. JAMA. 1995 Dec 13;274(22):1780-2.
3. Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM.: Extrapyramidal reactions with metoclopramide. Br Med J (Clin Res Ed). 1985 Oct 5;291(6500):930-2.
4. BASG, Information über neue Hinweise zu den kardialen Risiken von Arzneispezialitäten mit dem Wirkstoff Domperidon (2011): Mitteilung (...) Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit, 29.11.2011
5. Champion MC, Hartnett M, Yen M.; Domperidone, a new dopamine antagonist. CMAJ. 1986 Sep 1;135(5):457-61.
6. Ganzini L, Casey DE, Hoffman WF, McCall AL.The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. Arch Intern Med. 1993 Jun 28;153(12):1469-75.
7. Robottom BJ, Shulman LM, Anderson KE, Weiner WJ.; Metoclopramide-induced encephalopathy in Parkinson disease. South Med J. 2010 Feb;103(2):178-80.
8. Rossi M, Giorgi G., Domperidone and long QT syndrome; Curr Drug Saf. 2010 Jul 2;5(3):257-62.
9. Arzneitelegramm Arzneimitteldatenbank, Bewertung: Ondansetron, 31.08.2012, abgerufen von www. arzneitelegramm.de
10. Arzneitelegramm Arzneimitteldatenbank, Bewertung: Tropisetron, 24.01.2010, abgerufen von www. arzneitelegramm.de
11. Hsu ES.: A review of granisetron, 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists, and other antiemetics. Am J Ther. 2010 Sep-Oct;17(5):476-86
12. Kranke P, Eberhart LH.: Postoperative nausea and vomiting: rational algorithms for prevention and treatment based on current evidence. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2009 Apr;44(4):286-94;
13. Jacobs E, White E: Epidemiology 9 (1998), 385
14. Greiser, E. et. al.: "Multizentrische Nieren- und Urothel-Carcinom-Studie (Abschlussbericht)", Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin 1997
15. Wald A: Is chronic use of stimulant laxatives harmful to the colon?, J Clin Gastroenterol. 2003 May-Jun;36(5):386-9.
16. Klaschik E, Nauck F, Ostgathe C.: Constipation--modern laxative therapy. Support Care Cancer. 2003 Nov;11(11):679-85.
17. Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, Thomas AG.: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;7:CD009118.
18. Rambaldi A, Jacobs BP, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD003620.
19. Holtmann G, Adam B, Haag S, Collet W, Grünewald E, Windeck T.: Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Dec ;18(11-12):1099-105.
20. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK.: Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology. 2009 Jun;136(7):2159-68.
21. Soárez PC, Oliveira AC, Padovan J, Parise ER, Ferraz MB.: A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment. Arq Gastroenterol. 2009 Jul-Sep;46(3):241-7.
22. Stein RB, Hanauer SB.: Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. Drug Saf. 2000 Nov;23(5):429-48.
23. Atheymen R, Affes H, Ksouda K, Mnif L, Sahnoun Z, Tahri N, Zeghal KM, Hammami S.: Adverse effects of sulfasalazine: discussion of mechanism and role of sulfonamide structure Therapie. 2013 Nov-Dec;68(6):369-73.
24. Aktories K, Förstermann U, Hofmann P, Starke K: Pharmakologie und Toxikologie, Urban & Fischer Verlag, 11. Aufl, ISBN 9783437425226
25. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Wichtige Information des Bundesamtes über die Aufhebung der Zulassung oraler Metoclopramid Formulierungen mit einer Stärke von mehr als 1mg/ml, 28.4.2014, abgerufen von www.basg.gv.at/ am 1.8.2017
26. Arzneitelegramm: Hochdosiertes Pankreatin (..): FDA ordnet Marktrücknahme an, a-t 1994: Nr. 4: 37-8
27. Baker SS, Borowitz D, Duffy L, Fiztpatrick L, Gyamfi J, Baker RD.: Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 2005; 146:189-93.
28. Walkowiak J. Fecal elastase-1 test—clinical value in the assessment of exocrine pancreatic function in children. Eur J Pediatr 2000; 159:869-70.
29. Beharry S, Ellis L, Corey M, Marcon M, Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? J Pediatr 2002; 141:84-90.
30. Lindkvist B.: Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. World J Gastroenterol. 2013 Nov 14;19(42):7258-66.
31. Arzneitelegramm: Rifaximin zur Prophylaxe der hepatischen Encephalopathie, a-t 2013: 44: 49-51
32. Arzneitelegramm: Rifaximin bei Reisedurchfall, a-t 2008: 30: 121-3
33. DuPont H: Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1997, 92:1962–1975
34. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev . 2010(11):CD003048.
35. M. Sander, K. Gerlach: DEGAM S1-Handlungsempfehlung Akuter Durchfall, AWMF Registernr. 053/030, abgerufen von www.awmf.org
36. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK.: Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;(9):CD000478.
37. Feuerstein JD, Cheifetz AS.: Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. Mayo Clin Proc. 2014 Nov;89(11):1553-63.
38. Affronti A, Orlando A, Cottone M.: An update on medical management on Crohn's disease. Expert Opin Pharmacother. 2015 Jan;16(1):63-78.
39. Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G.: l-ornithine-l-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol. 2013 May;28(5):783-92.

4.11. Schmerz

In diesem Kapitel werden Arzneimittel zur Schmerztherapie (Nichtsteroidale Antirheumatika, Analgetika, Antipyretika, Opiate) und Migränemittel zusammengefasst behandelt. Die Arzneimittelgruppen finden sich in verschiedenen ATC-Gruppen (N: Nervensystem und M: Muskuloskelettales System); die Zusammenführung im Kapitel „Schmerz“ soll einen besseren Überblick über die Therapie des nicht nur volkswirtschaftlich bedeutsamen Symptoms „Schmerz“ ermöglichen.

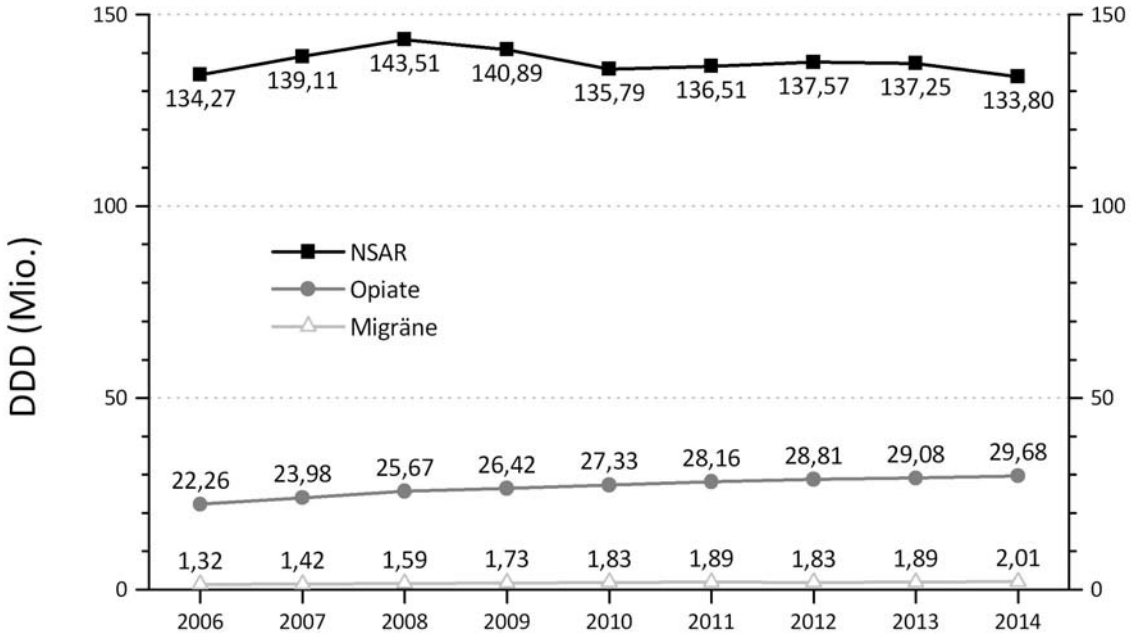

Abb. 4.11.1: Verordnung von Schmerzmitteln

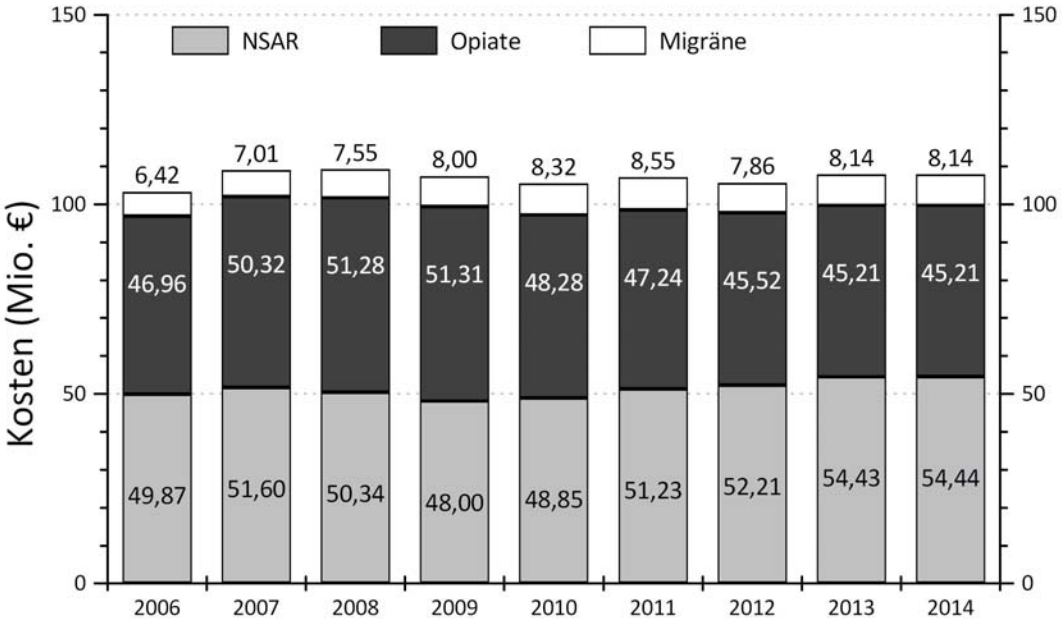

Abb. 4.11.2: Kosten von Schmerzmitteln.

4.11.1. NSAR/NSAIDs und weitere nicht-Opiat-Schmerzmittel

Unter diesem Abschnitt sind Antirheumatika, Antiphlogistika und Antipyretika zusammengefasst, die weder Opiate noch Steroide sind. Er umfasst die ATC-Gruppen N02B sowie M1 und M2.
Chemisch lassen sich die Substanzen wie folgt gliedern (Abb. 4.11.3 und 4.11.4):

- Essigäurederivate: Indometacin, Acemetacin, Ketorolac, Diclofenac
- Propionsäurederivate: Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, Dexibuprofen
- Fenamate: Mefenaminsäure, Flufenaminsäure, Etofenamat
- Pyrazolone: Metamizol
- Coxibe: Celecoxib, Etoricoxib
- Oxicame: Lornoxicam, Meloxicam, Piroxicam
- Weitere: Salizylate, spezifische Therapeutika etc.

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika eignen sich zur kurzfristigen symptomatischen Therapie von Schmerzen (antirheumatisch), zur Fiebersenkung (antipyretisch) und teilweise auch zur Therapie von Entzündungen (antiphlogistisch). Das Wirkprinzip fast aller dieser Substanzen ist die Hemmung der Cyclooxygenase, von der derzeit drei Isotypen bekannt sind (Cox 1,2,3). Die einzelnen Substanzen besitzen unterschiedliche Affinität zu den Isoformen[10], die Hemmung der Cox-2 vermittelt die Hauptwirkung der Substanzen[13,28,37].
Der Vioxx-Skandal[12,22,26], der nach Anzahl der Opfer größte Arzneimittelskandal in der Geschichte mit von der FDA (die selbst in diesen Skandal verwickelt war), mit geschätzten etwa 28.000 Todesfällen (es wurden in der Presse aber auch Zahlen bis zu 500.000 genannt[8]) und das nachfolgende genauere Studium der NSAR (die meisten NSAR waren vor Einführung der Arzneimittelgesetze und damit ohne genaue klinische Zulassungsstudien zugelassen worden) hat zu einem Paradigmenwechsel hinsichtlich der Therapie mit diesen Substanzen in der Fachwelt geführt. Zu den bekannten Nebenwirkungen (Magenulcera[3,5], Nierenschäden[4]), von denen die Ulcerogenität[5,32,43] durch die Verfügbarkeit von Protonenpumpenhemmern (PPIs) ihren einstigen Schrecken verloren hat, sind Erkenntnisse über kardiologische Nebenwirkungen[7,23,25,26,31,38,43] hinzugekommen, die in direktem Verhältnis zur Cox-2-Selektivität zu stehen scheinen[9,26]. Neben den Coxiben[11,18,20] sind insbesondere Diclofenac[17], die Oxicame[19] und Indometacin betroffen[15,17]. Paracetamol führt bei Überdosierung zu Hepatotoxizität; vermehrt scheint diese Substanz für Suizidversuche verwendet zu werden, weshalb in Deutschland und Großbritannien größere Verpackungseinheiten unter Rezeptpflicht gestellt oder überhaupt vom Markt genommen wurden. In Großbritannien hat diese Maßnahme zu einer Reduktion erfolgreicher Suizide sowie zu einem Rückgang von Notfall-Lebertransplantationen aufgrund Paracetamolvergiftung geführt[27].
Als Substanzen mit dem derzeit günstigsten Risikoprofil sowie ausreichender Wirkdauer und relativ guter Verträglichkeit und Datenlage sind die Propionsäurederivate Naproxen und Ibuprofen hervorzuheben[9,21].
Generell wird bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorgeschichte die Anwendung aller NSARs/NSAIDs in schmerzwirksamer Dosis maximal für den Zeitraum von 60 Tagen pro Jahr empfohlen. Zur kausalen Therapie von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises stehen DMARDs zur Verfügung[33]. Chronische Schmerzen nicht-rheumatischer Genese mit Tendenz zur Aggravierung erfordern andere Maßnahmen, z.B. eine Opiat-Therapie[24,29,30,39,40].
Topische NSARs, besonders Diclofenac, sind effektiv in der Schmerztherapie bei Ostearthritis von Hand und Knie (für andere chronische Schmerzen liegen keine Daten vor), wobei der

Effekt bei längerer Behandlungsdauer abnimmt (2-3 Wochen im Vergleich zu 8-12 Wochen, ein Bias durch genauere Untersuchungen bei den Langzeitstudien verringert jedoch die Aussagekraft dieses Vergleiches). Topische NSAR führen vermehrt zu lokalen Nebenwirkungen (typischerweise Hautreizungen), jedoch zu weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen)[58]. Auffällig bei den Verordnungszahlen topischer Diclofenac-Präparate ist der niedrige Generikaanteil.

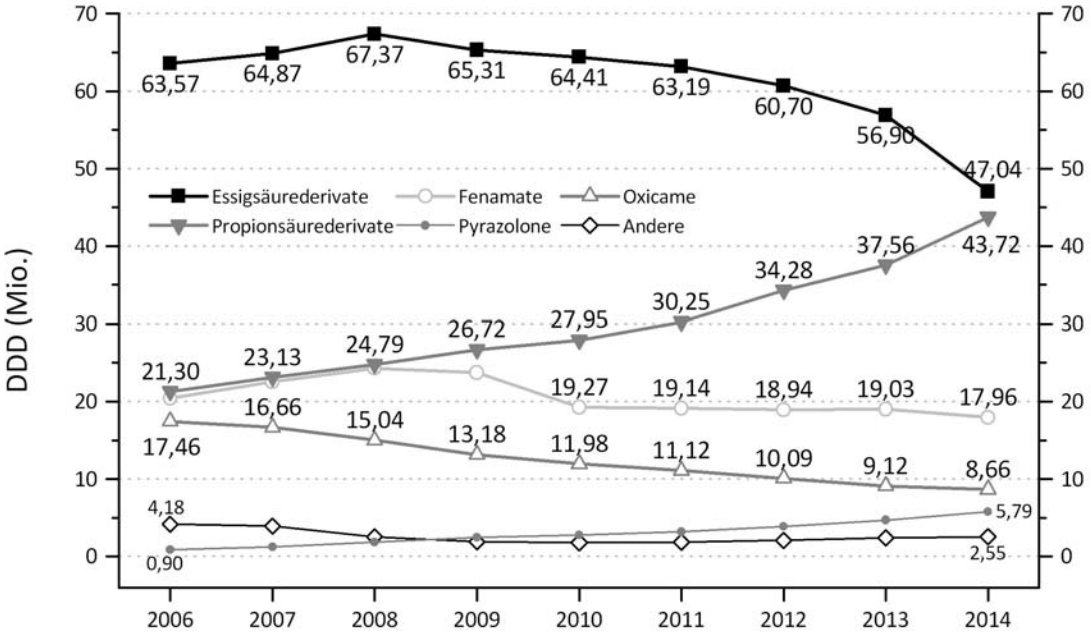

Abb. 4.11.3: Verordnungen von NSAR/NSAIDs.

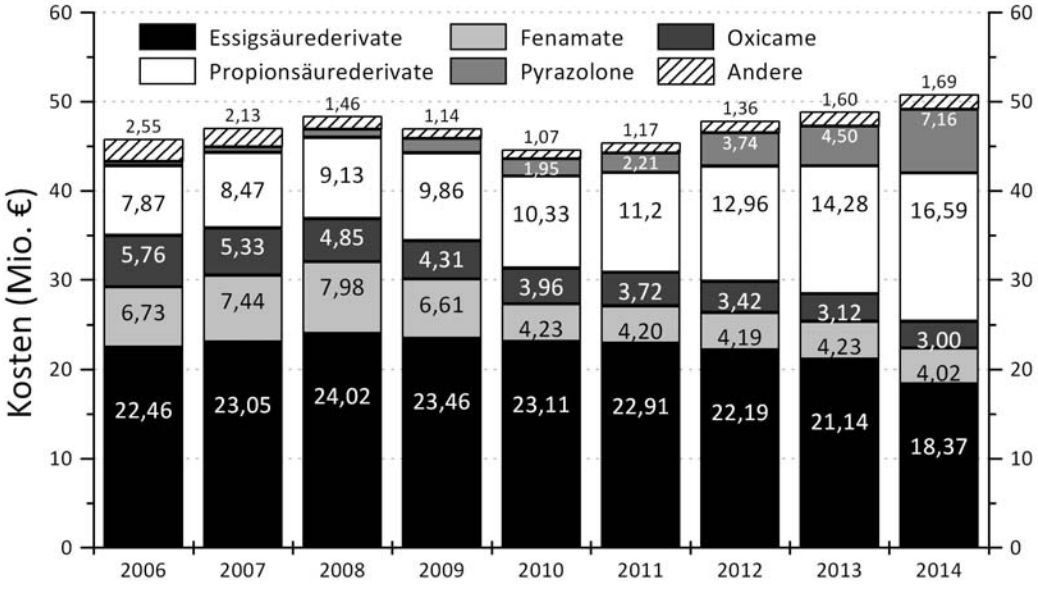

Abb. 4.11.4: Kosten von NSAR/NSAIDs.

Reservesubstanzen

In Österreich sind Substanzen zur Schmerztherapie auf dem Markt, die in vielen anderen Ländern nicht zugelassen sind[52,61]. Auch NSAR-Kombinationen, vor deren Verwendung seit vielen Jahren abgeraten wird[60], werden immer noch in relevanten Zahlen verordnet und können sogar als OTC-Präparate rezeptfrei abgegeben werden.

In Österreich waren 2014 noch 3 Cox-2-Inhibitoren (Coxibe) zugelassenen, die Anwendung dieser Substanzen ist auf Sonderindikationen beschränkt. Auf die Problematik von Oxicamen und die dadurch bedingten Warnhinweise und Anwendungseinschränkungen wurde bereits hingewiesen, zusätzlich seien noch die lebensbedrohlichen Hauterscheinungen erwähnt (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse), die das BASG zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung veranlasste[34].

Metamizol wurde 1922 eingeführt. Die Indikationen für Metamizol sind aufgrund seiner Neigung, Agranulozytose (bis zu 1 auf 1400 Verordnungen z.B. in Schweden)[45-48], Hypotonien und allergische Reaktionen zu erzeugen, in der Fachinformation stark eingeschränkt; unter Dauertherapie ist eine wöchentliche bis zweiwöchentliche[58] (in der Fachinformation findet sich lediglich das Wort „regelmäßige“) Kontrolle des Differentialblutbildes erforderlich, eine bessere Aufklärung medizinischen Personals über Agranulozytose und Monitoring wird empfohlen[62]. In Ländern mit strengem Pharmakovigilanzsystem wurde Metamizol entweder nie zugelassen oder vom Markt genommen (Australien 1965, USA 1977, Dänemark 1979; Niederlande 1990, Schweden 2000 und viele weitere Länder)[61], nach 2 Todesfällen in Salzburg wurde vom BASG im Jahr 2011 eine Sicherheitswarnung mit der Aufforderung zur Einhaltung der in der Fachinformation vorgegebenen Einschränkungen ausgegeben[53]. In Deutschland führte die steigende Verordnung von Metamizolpräparaten zu einer Zunahme von Agranulozytose-Berichten, wobei auch der hohe Anteil an off-Label-Verordnungen auffiel[78].

Die Datenlage zu Mefenaminsäure ist beschränkt, das Nebenwirkungspotential umfangreich. Dosisabhängig kommt es zu Durchfall und Leberschäden, seltener – aber immer noch viel häufiger als bei Naproxen und Ibuprofen – kommt es zu Überempfindlichkeitsreaktionen und Krampfanfällen[48-52]. In Deutschland ist Mefenaminsäure nicht zugelassen.

Indometacin besitzt eine vergleichsweise hohe Nebenwirkungsrate – neben gastrointestinalen und renalen Nebenwirkungen werden ZNS-Nebenwirkungen, Sehstörungen und hämatologische Störungen (Leukopenie bis Agranulozytose) beschrieben[52].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Indometacin	Indobene	206.000	-5,3	59.000	0,28	0,1
	Indocid	201.000	-1,1	60.000	0,30	0,7
Diclofenac	Voltaren	14.266.000	-14,9	4.031.000	0,28	0,1
	Deflamat	12.655.000	-18,5	3.390.000	0,27	-0,1
	Diclobene	3.340.000	-17,0	864.000	0,26	1,1
	Diclofenac "Genericon"	1.941.000	-25,3	487.000	0,25	0,5
	Dedolor	1.700.000	-14,5	463.000	0,27	0,0
	Diclofenac "Sandoz"	1.340.000	-21,0	287.000	0,21	-1,4
	Diclofenac "S.Med"	1.325.000	-23,7	311.000	0,23	0,8
	Diclachexal	500.000	-20,2	123.000	0,25	0,0
	Diclostad	466.000	-17,2	124.000	0,27	0,9
	Diclofenac "1A Pharma"	262.000	-25,0	62.000	0,24	0,5
Acemetacin	Rheutrop	1.256.000	1,2	581.000	0,46	0,4
Diclofenac-Kombination	Arthrotec	2.845.000	-11,5	2.114.000	0,74	-0,2
	Diclovit	2.162.000	-32,4	620.000	0,29	-2,9
	Neurofenac	1.745.000	-16,3	562.000	0,32	0,1
	Neodolpasse	441.000	2,1	4.070.000	9,24	0,0
Piroxicam	Felden	761.000	-3,5	262.000	0,34	0,2
	Piroxistad	54.000	-4,1	17.000	0,31	0,1
Lornoxicam	Xefo	6.091.000	-1,8	2.334.000	0,38	0,5
Meloxicam	Movalis	1.035.000	-10,3	243.000	0,23	1,3
	Meloxicam	714.000	-16,9	142.000	0,20	-2,0
Ibuprofen	Ibuprofen	2.806.000	22,8	832.000	0,30	0,2
	Brufen	1.179.000	0,1	381.000	0,32	-0,1
	Dolgit	633.000	-7,9	181.000	0,29	-1,0
	Nureflex	82.000	16,7	139.000	1,70	-0,4
	Ibumetin	23.000	31,0	14.000	0,62	2,4
	Ratiodolor	13.000	-0,2	8.000	0,60	7,5
	Nurofen	2.000	63,8	1.000	0,94	7,8
	Adolorin	1.000	8,6	1.000	0,61	3,2
Naproxen	Proxen	4.635.000	3,0	1.285.000	0,28	-3,1
	Naprobene	4.261.000	32,1	1.089.000	0,26	0,2
	Miranax	2.985.000	6,8	901.000	0,30	0,0
	Naproxen "Genericon"	2.073.000	49,6	523.000	0,25	0,0
	Naproxen "Infectopharm"	96.000	325,4	75.000	0,78	0,0
Ketoprofen	Profenid	1.324.000	4,8	343.000	0,26	1,1
Dexibuprofen	Seractil	15.635.000	9,8	7.409.000	0,47	0,1
Naproxen/Esomeprazol	Vimovo	7.970.000	35,6	3.411.000	0,43	0,5
Etofenamat-Komb.	Rheumon Depot	5.000	-53,3	9.000	1,63	0,0
Mefenaminsäure	Parkemed	16.685.000	-2,2	3.803.000	0,23	-0,1
	Mefenabene	806.000	-47,9	141.000	0,17	3,5
	Mefenam	466.000	11,9	70.000	0,15	0,0
Celecoxib	Celebrex	362.000	-10,8	367.000	1,01	0,1
Etoricoxib	Arcoxia	177.000	-6,0	149.000	0,84	-2,0
Diacerin	Verboril	49.000	-0,7	45.000	0,91	-0,1
Chondroitinsulfat	Condrosulf	12.000	-3,8	13.000	1,05	-0,6
Summe (M01A)		**117.984.000**	**-4,3**	**42.562.000**	**0,36**	**2,5**

Tab. 4.11.1: : Verordnungen von antientzündlichen und antirheumatischen Substanzen

Freiname	Handelsname	DDD	Veränderung zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränderung zu 2013 (%)
Kombinationspräparate (M01B)						
Kebuzon-Kombination	Rheumesser	646.000	5,9	349.000	0,54	0,1
Spezifische Antirheumatika (M01C)						
Chloroquin	Resochin	125.000	-1,8	18.000	0,14	0,0
Penicillamin	Artamin	80.000	3,5	60.000	0,75	-0,1
Summe (M01)		**118.835.000**	**-4,2**	**42.988.000**	**0,36**	**2,5**
Topische Antirheumatika (M02)						
Etofenamat	Rheumon	296.000	8,3	142.000	0,48	0,0
Piroxicam	Felden	97.000	14,4	42.000	0,44	0,0
Ketoprofen	Fastum	3.000	-1,0	3.000	0,90	0,0
Ibuprofen	Dolgit	575.000	9,0	253.000	0,44	0,0
	Ibutop	2.000	22,4	2.000	0,81	3,9
Diclofenac	Voltaren	4.490.000	7,2	1.885.000	0,42	0,0
	Deflamat	340.000	7,3	136.000	0,40	0,0
	Diclobene	314.000	8,9	112.000	0,36	0,1
	Diclostad	186.000	2,3	64.000	0,35	0,1
	Diclofenac "Genericon"	182.000	-3,0	65.000	0,36	0,0
	Voltadol	70.000	124,5	33.000	0,48	15,8
	Diclosyl	8.000	16,2	3.000	0,38	0,0
	Flector	2.000	15,6	11.000	5,36	0,7
Andere	Mobilat	135.000	8,0	59.000	0,43	0,2
	Moviflex	28.000	19,1	11.000	0,40	0,0
	Dolo-Menthoneurin	12.000	-44,7	8.000	0,64	-1,1
	Divinal	9.000	-20,5	5.000	0,54	0,0
	Humal Bad	8.000	-45,8	4.000	0,45	25,7
	Traumasalbe „Weleda“	5.000	17,4	3.000	0,70	1,9
	Rubriment	1.000	28,3	1.000	0,58	3,2
	Algesal	1.000	-12,6	1.000	0,72	-1,0
	Kytta	3.000	127,5	2.000	0,94	-1,2
DMSO	Dolobene	6.000	51,8	5.000	0,79	2,1
Verschiedene	Ichtho Bad	442.000	9,4	224.000	0,51	0,0
	Rowalind	5.000	1,1	3.000	0,58	6,0
	Traumaplant	2.000	51,0	2.000	0,88	-0,9
	Finalgon	2.000	0,0	6.000	2,66	3,1
Summe (M02)		**7.225.000**	**7,6**	**3.169.000**	**0,44**	**0,3**
Andere Substanzen bei Störungen des Muskuloskelettalen Systems (M09)						
Trypsin-Kombinationen	Wobenzym	29.000	-10,8	43.000	1,47	1,4
	Phlogenzym	2.000	6,7	2.000	1,37	3,7
Hyaluronsäure	Hyalgan	3.000	2,1	14.000	4,18	0,3
	Artzal	2.000	1,7	9.000	4,16	0,5
Summe (M09)		**36.000**	**-8,4**	**68.000**	**1,87**	**3,0**

Tab. 4.11.2: Verordnungen von weiteren Antirheumatika und Antiphlogistika

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
ASS	Ass "Genericon"	6.000	-10,5	3.000	0,45	86,8
	Aspirin	6.000	0,6	10.000	1,62	0,9
	Aspro	1.000	22,9	1.000	0,90	14,4
Kalzium-Carbasalat	Iromin	19.000	-6,8	8.000	0,45	0,1
ASS-Kombinationen	Ascorbisal	211.000	-9,6	26.000	0,12	36,1
Metamizol	Novalgin	5.794.000	23,2	7.158.000	1,24	29,2
Paracetamol	Mexalen	1.511.000	16,2	796.000	0,53	-1,5
	Paracetamol "Genericon"	154.000	13,3	70.000	0,45	1,3
	Perfalgan	5.000	10,8	52.000	11,10	0,4
	Paracetamol "Braun"	1.000	373,4	7.000	7,43	-0,1
	Paracetamol "Kabi"	1.000	59,2	6.000	7,72	-7,1
	Ben-U-Ron	1.000	-21,7	1.000	2,33	-7,5
Paracetamol-Kombinationen	Thomapyrin	9.000	5,8	8.000	0,94	2,4
	Mexavit C	4.000	-3,0	8.000	1,83	3,6
	Neo Citran	2.000	10,2	7.000	3,87	1,6
	Mexalen Complex	1.000	-9,4	4.000	3,66	1,7
	Dolomo	1.000	-15,9	1.000	0,68	0,0
Paracetamol-Kombinationen mit Psycholeptika	Adolomed	5.000	-9,4	3.000	0,72	3,2
	Influass	3.000	-30,0	4.000	1,25	4,3
Ziconotid	Prialt	1.000	1,7	25.000	50,10	0,2
Cannabinoide	Sativex Spray	5.000	43,0	68.000	13,72	0,0
Summe (N02B)		**7.741.000**	**20,1**	**8.273.000**	**1,07**	**26,0**

Tab. 4.11.3: Verordnung von anderen Analgetika und Antipyretika

Ilsg.: Infusionslösung

Einsparpotential

Zur Berechnung des Einsparpotentials bei ausgewählten antiinflammatorischen und antirheumatischen Substanzen (M01) wurden preisgünstige Generika herangezogen. Oxicame wurden beispielhaft durch Diclofenac ersetzt, das Ersetzen durch Ibuprofen oder Naproxen birgt dasselbe Einsparpotential. Für topische Substanzen bei Muskel- und Gelenksschmerzen wurde das preisgünstigste Diclofenac-Präparat als Kalkulationsbasis herangezogen.
Da Ibuprofen rezeptfrei erhältlich ist und der Packungspreis unter der Rezeptgebühr liegt, ist das Einsparpotential als weitaus höher anzunehmen.
Alternativ wurde eine Modellrechnung ohne Ersetzungen von Substanzen erstellt.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Antientzündliche und Antirheumatische Substanzen					
Indometacin	119.000	407.000	2.000	1,53	Preisgünstigstes Präparat
Diclofenac	10.307.000	38.189.000	3.247.000	31,51	
Diclofenac-Kombinationen	7.367.000	7.193.000	5.287.000	71,77	
Piroxicam	279.000	816.000	26.000	9,37	
Ibuprofen	1.557.000	4.739.000	71.000	4,54	
Naproxen	3.872.000	14.051.000	254.000	6,55	
Dexibuprofen	7.409.000	15.637.000	3.343.000	45,13	
Mefenaminsäure	4.014.000	17.957.000	1.145.000	28,53	
Summe (M01)	**42.988.000**	**118.835.000**	**13.376.000**	**31,12**	
Topische Substanzen bei Muskel- und Gelenksschmerzen					
Diclofenac	2.310.000	5.592.000	354.000	15,32	Preisgünstigstes Präparat
Andere	92.000	200.000	12.000	12,77	
DMSO	5.000	6.000	2.000	49,54	
Summe (M02)	**3.169.000**	**7.225.000**	**369.000**	**11,66**	
Andere Analgetika und Antipyretika					
ASS	13.000	12.000	7.000	56,32	Preisgünstigstes Präparat
Paracetamol	936.000	1.674.000	145.000	15,44	
Summe (N02B)	**8.273.000**	**7.741.000**	**152.000**	**1,83**	

Tab. 4.11.4: Einsparpotential bei NSAR/NSAID, ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Antientzündliche und Antirheumatische Substanzen					
Indometacin	119.000	407.000	2.000	1,53	Preisgünstigstes Präparat
Diclofenac	10.307.000	38.189.000	3.247.000	31,51	
Diclofenac-Kombinationen	7.367.000	7.193.000	5.287.000	71,77	
Piroxicam	279.000	816.000	148.000	53,04	Ersetzen durch z.B. Diclofenac
Lornoxicam	2.334.000	6.091.000	1.420.000	60,85	
Meloxicam	385.000	1.748.000	123.000	31,92	
Ibuprofen	1.557.000	4.739.000	71.000	4,54	Preisgünstigstes Präparat
Naproxen	3.872.000	14.051.000	254.000	6,55	
Dexibuprofen	7.409.000	15.637.000	3.343.000	45,13	
Mefenaminsäure	4.014.000	17.957.000	1.145.000	28,53	
Summe (M01)	**42.988.000**	**118.835.000**	**15.041.000**	**34,99**	
Topische Substanzen bei Muskel- und Gelenksschmerzen					
Diclofenac	2.310.000	5.592.000	354.000	15,32	Preisgünstigstes Präparat
Andere	92.000	200.000	24.000	26,70	Preisgünstigstes Diclofenac-Präparat
DMSO	5.000	6.000	3.000	55,84	
Summe (M02)	**3.169.000**	**7.225.000**	**383.000**	**12,07**	
Andere Analgetika und Antipyretika					
ASS	13.000	12.000	8.000	66,04	Preisgünstigstes ASS-Präparat
Carbasalat	8.000	19.000	4.000	42,12	
ASS-Komb.	27.000	211.000	1.000	3,85	Preisgünstigstes Kombinationspräparat
Paracetamol	936.000	1.674.000	145.000	15,44	Preisgünstigstes Präparat
Summe (N02B)	**8.273.000**	**7.741.000**	**158.000**	**1,90**	

Tab. 4.11.5: Einsparpotential bei NSAR/NSAID, mit Ersetzungen

4.11.2. Opiate

Seit der Vereinfachung der Verordnung auf Suchtgiftrezept durch die entsprechende Gesetzesnovelle im Jahre 2005 ist es zu einer starken Zunahme der Verordnung von starken Opiaten gekommen. Dieses Phänomen zeigt die Verbesserung der Versorgungsqualität von Patienten durch Reduktion eines bürokratischen Hindernisses. Ein Großteil der Verordnungen von starken Opiaten entfiel jedoch auf Fentanyl-Pflaster („transdermale therapeutische Systeme“, TTS), obwohl TTS laut Erstattungskodex nur „für Patienten geeignet sind, bei denen eine Therapie mit starken oralen Opiaten nicht ausreicht“

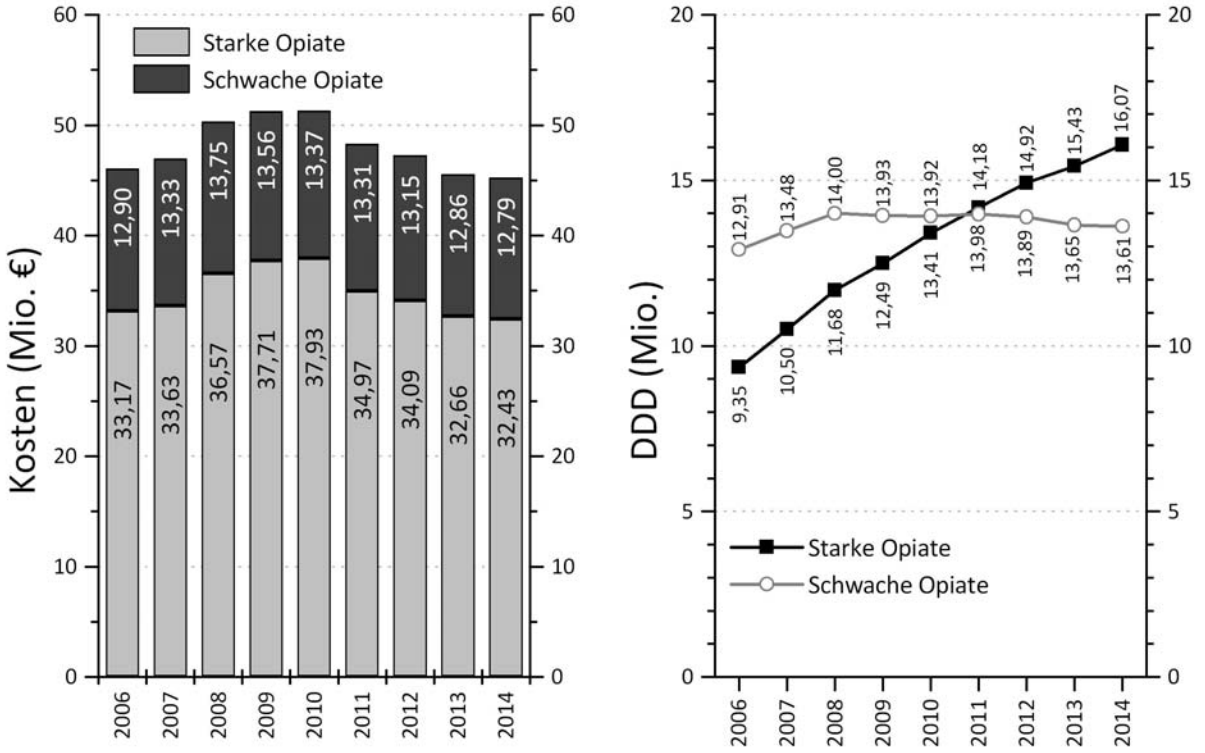

Abb. 4.11.5: Kosten und Verordnung von starken und schwachen Opiaten.

Die Datenlage für die Anwendung von Opiaten in der Tumorschmerztherapie ist für viele Substanzen gut[64,65,68,71]. In der Therapie von chronischen Rückenschmerzen (low back pain) liegen nur sehr begrenzte Daten in geringer bis moderater Qualität zur Effektivität der Kurzzeittherapie im Vergleich zu NSARs oder Placebo vor; es liegen jedoch keine kontrollierten Studien vor, die die Effektivität und Sicherheit einer Langzeittherapie mit Opiaten bei chronischen Rückenschmerzen stützen würden[69].

Morphin ist der Prototyp der starken Opiate und Mittel der ersten Wahl in der Therapie von Tumorschmerzen (European Association for Palliative Care, EAPC[76], AWMF-Leitlinie[72]). Zur Verhinderung psychischer Abhängigkeit muss die Therapie mit Retardpräparaten im 12-Stunden-Rhythmus oder 24-Stunden-Rhythmus (UNO-Präparate) erfolgen; der zwangsläufigen Entwicklung einer physischen Abhängigkeit muss mit Therapiekonstanz und kontinuierlicher Dosissteigerung begegnet werden; es gibt keine gesetzlichen Höchstlimits für die Anwendung am Patienten. Das Nebenwirkungspotential ist umfangreich, umfasst aber auch bei langjährigem Gebrauch keine bleibenden Organschäden (im Gegensatz zur langjährigen Anwendung von NSARs, wo es zu Nierenschäden, Magenulzera und Herzinfarkten kommt – siehe oben). Oxycodon hat keine relevanten Vorteile gegenüber Morphin; in den USA geriet

die Substanz aufgrund falscher Werbeversprechen des Herstellers in die Schlagzeilen (Klagsvolumen über 600 Mio. USD)[54], die Cochrane Collaboration sieht ebenfalls keinen Unterschied hinsichtlich Schmerzwirkung und Nebenwirkungsrate beim Tumorschmerzpatienten[65]; die Datenqualität bezüglich der geringeren Neigung, Halluzinationen auszulösen, erscheint für eine klare Empfehlung zu niedrig. In der Therapie neuropathischer Schmerzen (diabetische Neuropathie, postherpetische Neuralgie) ist die Evidenz von geringer Qualität, bei anderen neuropathischen Schmerzen liegen keine Daten vor[66]. Aufgrund seiner euphorisierenden Wirkung ist Hydromorphon besonders für Patienten mit Dysphorie/Dämpfung unter Morphin geeignet – ansonsten besteht ein erhöhtes Risiko der psychischen Abhängigkeit[16,36,53]. Ein Cochrane-Review fand keinen Unterschied zu anderen Opiaten in Bezug auf analgetische Effektivität bei Tumorpatienten[64]. Die Anwendung von Buprenorphin ist durch seinen partiellen Agonismus beschränkt, da eine adäquate Dosissteigerung aufgrund des „ceiling-Effektes“ nicht immer möglich ist und auch die Antagonisierung problematisch sein kann. Der Vorteil liegt in der geringeren Tendenz, Koliken auszulösen[6,53]. Die Cochrane Collaboration sieht die Rolle von Buprenorphin in der Schmerztherapie beim Tumorpatienten als Präparat der vierten Wahl hinter Morphin, Oxycodon und Fentanyl, und selbst dann sei es nur für einige Patienten geeignet[68]. Das schwache Opiat Tramadol kann gastrointestinale Unverträglichkeiten auslösen und dämpfend/dysphorisierend wirken. Es ist daher für eine längerfristige Therapie nur bedingt geeignet; die Cochrane Collaboration kann aufgrund der ungenügenden Datenlage keine Aussage hinsichtlich der Rolle von Tramadol (in Kombination mit Paracetamol oder als Reinsubstanz) in der Therapie von Tumorschmerzpatienten tätigen[67].

Zu transdermalem Fentanyl gibt es nur begrenzt Daten aus kontrollierten klinischen Studien mit zumeist unter 100 Patienten; nur wenige Studien lieferten Ergebnisse zur Schmerzintensität; es ergaben sich Hinweise auf eine geringere Rate an Obstipation[71]. Laut Cochrane Collaboration liegen keine Daten vor, die die Verwendung von Fentanyl bei neuropathischen Schmerzen stützen oder widerlegen[70]. Laut den Empfehlungen der EAPC sollte transdermales Fentanyl für Patienten mit stabilem Opiatbedarf reserviert sein; bei Opioid-naiven Patienten wird die Anwendung von transdermalem Fentanyl nicht empfohlen[76]. Die Bioverfügbarkeit ist unter anderem von der Hauttemperatur abhängig, die Applikationsstelle darf keinen äußeren Wärmeeinflüssen ausgesetzt werden[73-75]. Die entsprechend der Fachinformation korrekt durchgeführte Applikation eines TTS bedingt einen hohen Aufwand im Vergleich zur oralen Gabe. Vorteile ergeben sich bei Patienten, die retardiertes orales Morphin nicht einnehmen können (Schluckstörungen, Magensonden-Patienten etc; Evidence Klasse B); entsprechend sind transdermale Präparate laut Erstattungskodex nur „für Patienten geeignet, bei denen eine Therapie mit starken oralen Opiaten nicht ausreicht“. Transmukosales orales Fentanyl eignet sich in der Therapie von Durchbruchschmerzen (Evidenzklasse A)[72,76].

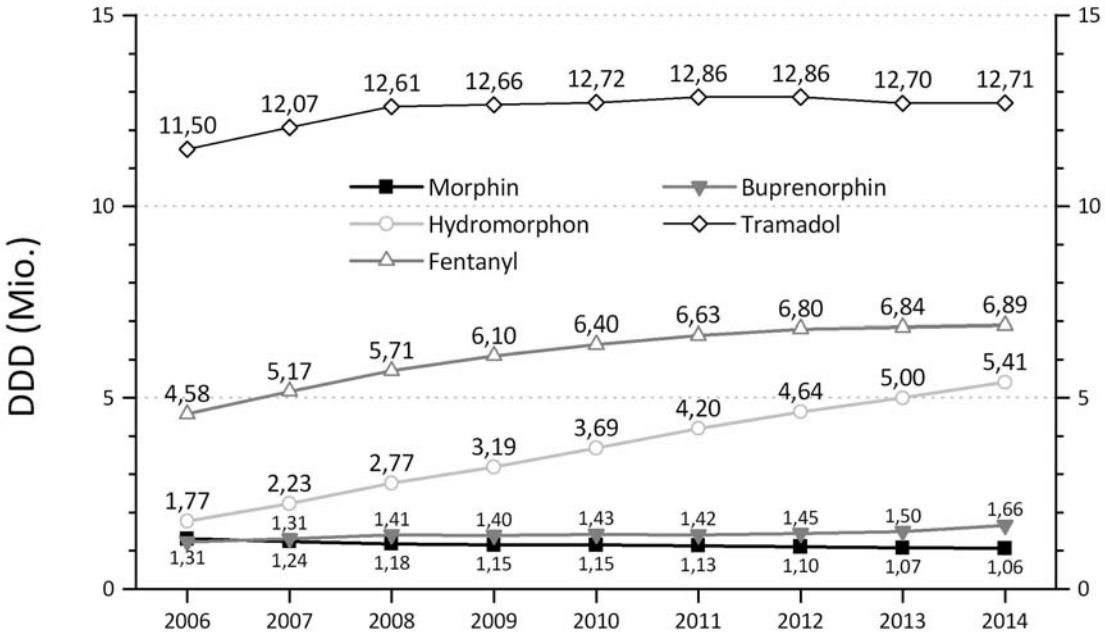

Abb. 4.11.6: Verordnung von Opiaten, 2006-2014.

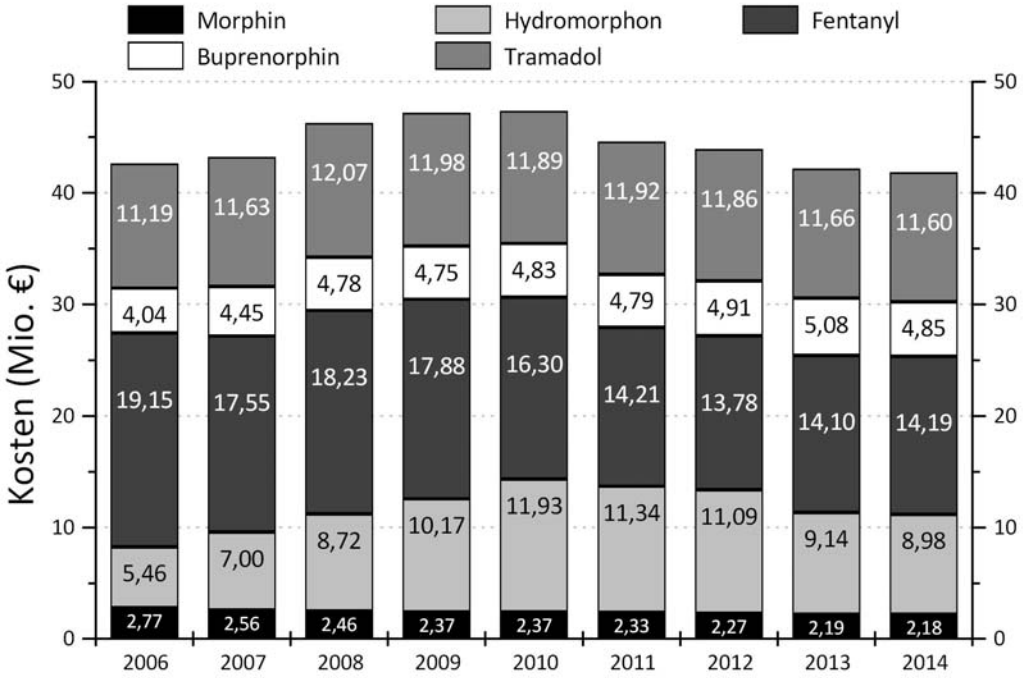

Abb. 4.11.7: Kosten von Opiaten, 2006-2014.

Das WHO-Stufenschema der Schmerztherapie[39] wurde vor 30 Jahren für Tumorschmerzen entwickelt und soll nicht unkritisch auf andere Schmerzentitäten übertragen werden, insbesondere nicht auf Schmerzen ohne entzündliche Komponente. Das Konzept, zunächst hohe Dosen schwacher Opiate anstatt niedriger Dosen starker Opiate bei zu erwartender Schmerzzunahme zu verwenden und damit auch eine Therapieumstellung im Verlauf der Erkrankung zu erzwingen, erscheint aus pharmakologischer Sicht überholt. Die Erkenntnisse über die Kardiotoxizität bei längerer Einnahme von NSAR sowie das Auftreten des malignen Serotoninsyndroms bei gleichzeitiger Anwendung von Opiaten mit SSRIs stellen das Koanalgetikaprinzip in Frage[39,55-57].

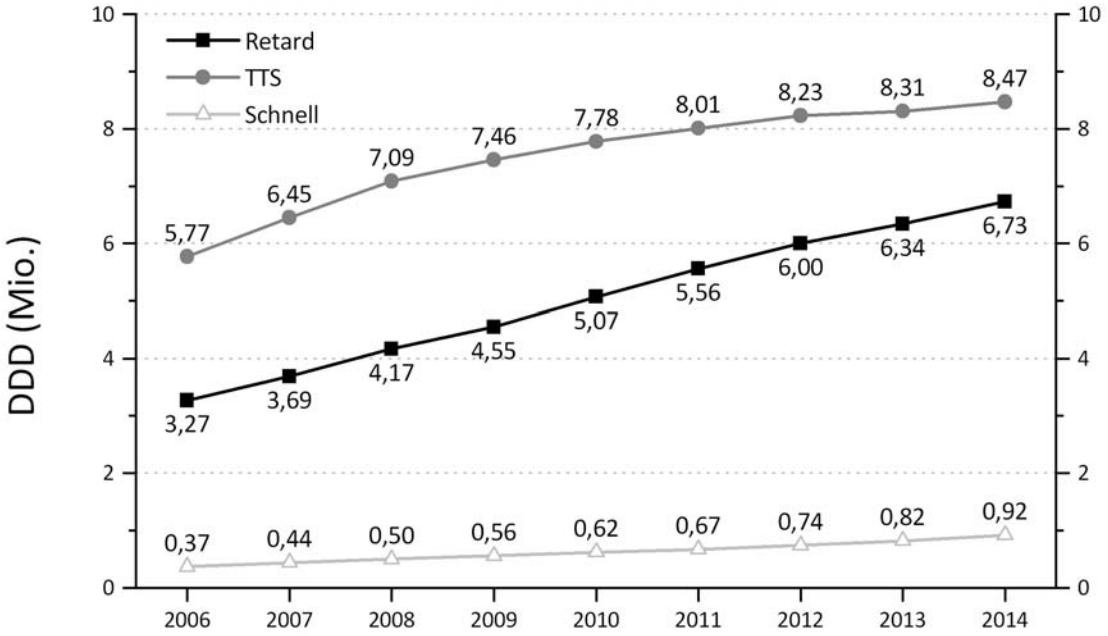

Abb. 4.11.8: Verordnung von starken Opiaten nach Galenik.

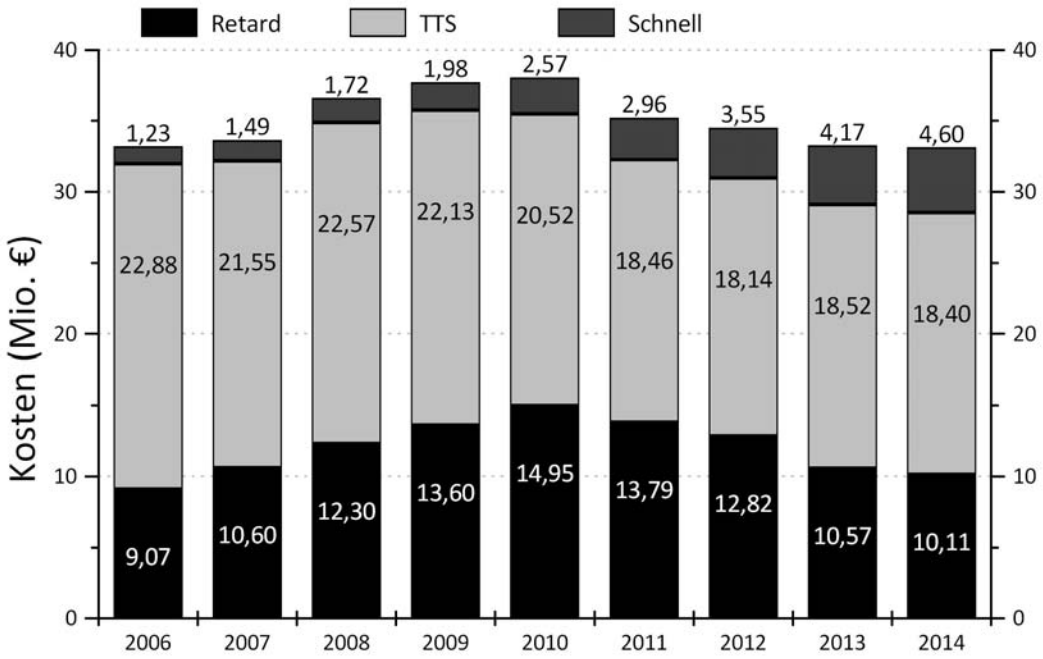

Abb. 4.11.9: Kosten von starken Opiaten nach Galenik.

TTS: Transdermales Therapeutisches System („Pflaster“); „Schnell“: schnell verfügbar (i.v., nicht retardiert etc.)

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Morphin	Vendal	655.000	-1,3	1.239.000	1,89	0,7
	Mundidol	451.000	1,2	875.000	1,94	-0,5
	Morapid	26.000	-8,5	66.000	2,52	0,4
Hydromorphon	Hydal	4.714.000	9,2	8.129.000	1,72	-10,2
	Hydromorphon "Ratiopharm"	493.000	-4,2	600.000	1,22	-0,7
	Hydromorphon "Hexal"	147.000	41,6	183.000	1,24	-0,4
	Hydromorphon "Stada"	59.000	-13,5	68.000	1,15	-1,8
Nicomorphin	Vilan	8.000	-8,8	15.000	1,83	0,9
Oxycodon	Oxygerolan	446.000	16,2	811.000	1,82	1,3
	Oxycodon-Hcl "Ratiopharm"	419.000	4,4	654.000	1,56	-5,5
	Oxycontin	60.000	-21,4	271.000	4,53	-1,2
	Oxynorm	8.000	-16,1	33.000	3,92	-2,6
	Oxycodon "Accord"	1.000	>1.000,0	2.000	1,57	-17,0
Dihydrocodein	Codidol	618.000	-6,4	810.000	1,31	0,0
	Dehace	257.000	-4,4	241.000	0,94	-0,7
Oxycodon/Naloxon	Targin	66.000	10,1	434.000	6,57	0,1
Pethidin	Alodan	3.000	-3,6	15.000	4,48	6,2
Fentanyl	Durogesic	2.664.000	-9,0	5.144.000	1,93	-0,1
	Fentanyl "Hexal"	1.761.000	4,0	3.339.000	1,90	0,3
	Fentanyl "1A Pharma"	935.000	19,6	1.647.000	1,76	0,0
	Fentoron	381.000	7,4	713.000	1,87	-0,9
	Matrifen	344.000	-11,1	666.000	1,94	0,4
	Fentanyl "Stada"	203.000	13,6	364.000	1,79	0,1
	Fentanyl "Sandoz"	168.000	-2,0	323.000	1,92	0,3
	Fentanyl "Genericon"	158.000	11,9	267.000	1,69	-0,8
	Effentora	85.000	14,2	1.079.000	12,67	-2,5
	Fentanyl "Actavis"	83.000	7,5	143.000	1,71	0,6
	Lafene	65.000	218,6	115.000	1,77	4,0
	Actiq	43.000	41,3	370.000	8,68	-4,8
	Fentaplast	3.000	5,8	5.000	1,77	-11,3
Pritramid	Dipidolor	13.000	-2,6	45.000	3,45	0,0
Buprenorphin	Transtec	1.420.000	0,7	4.391.000	3,09	-9,9
	Astec	105.000	>1.000,0	201.000	1,92	-59,1
	Temgesic	99.000	8,5	260.000	2,64	-0,1
Nalbuphin	Nalbuphin “Amomed“	1.000	24,9	13.000	12,02	0,0
Tramadol	Tramal	4.151.000	-1,3	4.202.000	1,01	0,3
	Adamon	1.856.000	3,6	1.627.000	0,88	0,1
	Tramadolor	1.185.000	2,3	927.000	0,78	0,5
	Noax Uno	1.053.000	14,2	926.000	0,88	0,1
	Tradolan	746.000	-4,0	609.000	0,82	0,5
	Tramundal	729.000	-4,8	722.000	0,99	0,2
	Tramadolhydrochlorid "Actavis"	456.000	1,9	323.000	0,71	0,1
	Tramadol "1A Pharma"	146.000	22,4	134.000	0,92	-2,7
	Tramastad	109.000	1,4	97.000	0,89	0,0
	Cromatodol	1.000	-89,0	1.000	0,75	0,5
Tapentadol	Palexia	8.000	337,0	66.000	7,98	-1,4
Tramadol/Paracetamol	Zaldiar	13.000	-10,8	10.000	0,72	-4,0
Summe Opiate		**29.681.000**	**2,1**	**45.214.000**	**1,52**	**-2,7**

Tab. 4.11.6: Verordnung von Opiaten (Opioiden)

Einsparpotential

Die Berechnung des Einsparpotentials bei Opiaten (Modellrechnung) basiert auf der Wahl preislich günstiger Präparate unter Berücksichtigung der galenischen Zubereitung (Ampulle, schnellwirksame Zubereitung, Retard-Präparat, transdermales therapeutisches System). Die Beachtung der korrekten Indikation bei transdermalen Präparaten (Fentanyl, Buprenorphin) würde ein weiteres Einsparpotential in der Größenordnung von 2 Mio. € freisetzen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Morphin	2.180.000	1.132.000	137.000	6,29	Preisgünstigstes Präparat, gleiche Galenik
Hydromorphon	8.979.000	5.412.000	970.000	10,80	
Nicomorphin	15.000	8.000	2.000	15,89	
Oxycodon	1.771.000	935.000	262.000	14,80	
Dihydrocodein	1.052.000	875.000	223.000	21,24	
Fentanyl	14.194.000	6.893.000	1.240.000	8,73	
Buprenorphin	4.854.000	1.624.000	1.720.000	35,43	
Tramadol	11.588.000	12.698.000	1.773.000	15,30	
Summe	**45.214.000**	**29.681.000**	**6.327.000**	**13,99**	

Tab. 4.11.7: Einsparpotential bei Opiaten ohne Ersetzungen

Referenzen

1. Allan J, Richarz U, Simpson K, Slappendel R: Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. Spine 2005; 30: 2484-2490.
2. Bannwarth B, Richez C: Clinical safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. Expert Opin Drug Saf 2011; 10: 123-131.
3. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343: 1520-1528.
4. Brater DC, Harris C, Redfern IS, Gertz BI: Renal effects of COX-2 selective inhibitors. Am J Nephrol 2001; 21: 1-15.
5. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SI, Sliwowski Z, Pajdo R, Drozdowicz D et al: Classic NSAID and selective cyclooxygenase COX-1 and COX-2 inhibitors in healing of chronic gastric ulcers. Microsc Res Tech 2001; 53: 343-353.
6. Budd K: Experience with partial antagonists in the treatment of cancer pain. In: Doyle D (Ed). Opioids in the treatment of cancer pain, Royal Society of Medicine, International Congress and Symposium Series, 1990; No. 146, pp. 51-54.
7. Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese IA, Reicin AS, Bombardier C, Weinblatt ME, Van Der Heijde D, Erdmann E, Laine L: Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Longterm (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet 2001; 368: 1771-1781.
8. Cockburn A: When half a million Americans died and nobody noticed, 27.4.2012, abgerufen von www.theweek.co.uk
9. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanas A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials, Lancet. 2013 Aug 31;382(9894):769-79.
10. Cryer B, Eeldman M: Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenasc-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Am J Med 1998; 104: 413-421.
11. Day R: Another selective COX-2 inhibitor: more questions than answers? J Rheumatol 2002; 29: 1581-1582.
12. DeAngelis CD, Fontanarosa PB: Impugning the integrity of medical science. The adverse effects of industry influence. JAMA 2008; 299: 1833-1835.
13. DeWitt DL: Cox-2-selective inhibitors: the new super aspirins, Mol Pharmacol 1999; 55: 625-631.
14. Dreser H: Pharmakologisches über Aspirin (Acetylsalicylsäure). Pflügers Arch 1899; 76: 306-318.
15. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, Verburg KM, Isakson PC, Hubbard RC, Geis GS.: Celecoxib versus diclofenac in long term management of rheumatoid arthritis: randomized double blind comparison. Lancet 1999; 354: 2106-2111.
16. Drover DR, Angst MS, Valle M, Ramaswaniy B, Naidu S, Stanski DR, Verotta D: Input characteristics and bioavailability after administration of immediate and a new extended-release formulation of hydromorphone in healthy volunteers. Anesthesiology 2002; 97: 827-836.
17. European Medicines Agency: EMA News release: PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors, 14.6.2013, abgerufen von ema.europa.eu
18. European Medicines Agency: Public Statement. European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors. 17. 2. 2005, ema.europa.eu
19. European Medicines Agency: Press release. European Medicines Agency recommends restricted use for piroxicam, 25.6.3.2007, emea. europa.eu/pdfs/human/press/pr/26514407en.pdf

20. FDA Alert for Healthcare Professionals: Valdecoxib (marketed as Bextra), 7.4.2005; abgerufen von www.fda.gov
21. FDA-Statement on Naproxen, 20. 12. 2004, www.fda.gov
22. Food and Drug Administration (2004): FDA Public Health Advisory: Safety of Vioxx, 30.9.2004. Abgerufen von www.fda.gov
23. Fosbøl EL, Gislason GH, Iacobsen S, Folke F, Hansen MI., Schramm TK, Sørensen R, Rasmussen IN, Andersen SS, Abildstrom SZ, Traerup J, Poulsen HE, Rasmussen S, Kober L, Torp-Pedersen C : (NSAIDs) among healthy individuals: A nationwide cohort study. Clin Pharmacol Ther 2009; 85: 190-197.
24. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E: Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. CMAJ 2006; 174: 1589-1594.
25. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G; Shoor S, Ray WA: Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal antiinflammatory drugs: nested case-control study. Lancet 2005; 365: 475-481.
26. Graham DJ, Risk of Acute Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death in Patients Treated with COX-2 Selective and Non-Selective NSAIDs, 30.9. 2004, abgerufen von www.fda.gov
27. Hawton K, Bergen H, Simkin S, Dodd S, Pocock P, Bernal W, Gunnell D, Kapur N: Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses, BMJ 2013; 346:f403
28. Hawkey C: COX-2 inhibitors. Lancet 1999; 353: 307-314.
29. Hanks GW, De Conno F, Cherny N et al (Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care): Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001; 84: 5877593.
30. Jacox A, Carr DB, Payne R et al (Agency for Health Care Policy and Research (AH-CPR) Pharmacological Management) Recommendations in: Management of cancer pain. Clinical Practice Guideline No 9. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service 1994, AHCPR Publication No 94-0592
31. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EI: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954-959.
32. Peskar BM, Maricic N, Gretzera B, Schuligoi B, Schmassmann A: Role of cyclooxygenase-2 in gastric mucosal defense. Life Sci 2001; 69: 2993-3003.
33. Anonym: Rheumatoid arthritis: choice of antirheumatic treatment. Prescrire international 2010; 19: 30-34.
34. Rehberger U: Änderungen der Fach-und Gebrauchsinformationen bei Substanzen mit hohem Risiko für das Auftreten von „Stevens Johnson Syndrom“ und „Toxische epidermale Nekrolyse“, 21.11.2011, abgerufen von www.basg.at
35. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Brunelli C, De Conno P: ls the use of trans-dermal fentanyl inappropriate according to the WHO guidelines and the EAPC recommendations? A study of cancer patients in ltaly. Support Care Cancer 2006; 14: 400-407.
36. Quigley C: Hydromorphone for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2002 (1): CD003447.
37. Shi S, Klotz U: Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 233-252.
38. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RI, Kiota Y, Levin R, Mogun H, Avorn J: Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. Circulation 2004; 109: 2068-2073.
39. The Pain Society: Recommendations for the appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain. A consensus statement prepared on behalf of the Pain Society, the Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners and the Royal College of Psychiatrists. March 2004. abgerufen von www.britishpain-society.org/pdf/opioids_doc_2004.pdf.
40. World Health Organization (WHO): Cancer Pain Relief, 1986, World Health Organization Publications, Geneva, Switzerland. Abgerufen von www.who.int
41. World Health Organization (WHO):Cancer Pain Relief, 2nd edition, 1996. World Health Organization Publications, Geneva, Switzerland. Abgerufen von www.who.int
42. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P (2011): Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. Brit Med J 342: c 7086 1-11.
43. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G (1999): Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 340: 1888-1899.
44. Arzneitelegramm: Rezeptfreie Schmerzmittel, Arzneimittelkursbuch 2010/2011 - transparenz-telegramm, abgerufen von www.arznei-telegramm.de
45. Advise against metamizole. Neumann J. Dtsch Arztebl Int. 2009 Jan;106(4):55-6; author reply 56.
46. van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, van't Veer MB, Herings RM, Wilson JH, Stricker BH: A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. Arch Intern Med. 1999 Feb 22;159(4):369-74.
47. van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH; Drug-associated agranulocytosis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994). Am J Hematol. 1998 Mar;57(3):206-11.
48. Dipyrone and agranulocytosis: what is the risk? Jayne E Edwardsa, Henry J McQuaya, Lancet Volume 360, Issue 9344, 9 November 2002, Pages 1438
49. Somchit N, Sanat F, Gan EH, Shahrin IA, Zuraini A: Liver injury induced by the non-steroidal anti-inflammatory drug mefenamic acid; Singapore Med J. 2004 Nov; 45(11):530-2
50. Shepherd AN, Ferguson J, Bewick M, Bouchier JA (1986): Mefenamic acid-induced bullous pemphigoid. Postgrad Med J. 1986 Jan;62(723):67-8.
51. Isaacs PE, Sladen GE, Filipe J: Mefenamic acid enteropathy. J Clin Pathol. 1987 Oct;40(10):1221-7.
52. Burke A, Smyth E, FitzGerald GA: Analgesic-Antipyretic Agents, Pharmacotherapy of gout (Chapter 26) in: Brunton L (Editor): Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition, McGraw-Hill, 2006, ISBN 0-07-142280-3
53. Bundesamt für die Sicherheit im Gesundheitswesen: Information über die Notwendigkeit der richtigen Indikationstellung und Beachtung von Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen bei der Anwendung von Metamizol haltigen Arzneispezialitäten, 23.05.2011, abgerufen von www.basg.at
54. Chasan E: Purdue Frederick pleads guilty in OxyContin case, Reuters New York, May 10, 2007
55. Sansone RA, Sansone LA.: Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. Psychiatry (Edgmont). 2009 Apr;6(4):17-21.
56. Ailawadhi S, Sung KW, Carlson LA, Baer MR. Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. J Clin Pharm Ther. 2007 Apr;32(2):199-202.
57. Anonym: Fluoxetine + hydromorphone: serotonin syndrome? Prescrire Int. 2004 Apr;13(70):57.
58. Masche U, Medikamentenbedingte Agranulozytosen, Pharma-Kritik Jahrgang 12, Nummer 13, PK600, 1990
59. Derry S, Moore RA, Rabbie R.: Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD007400.

60. Arzneitelegramm: Nochmals: Cave Paracetamol-haltige Mischanalgetika, a-t 1994, Nr. 1:16
61. United Nations Department of Economic and Social Affairs (2005). Consolidated List of Products Whose Consumption and/or Sale Have Been Banned, Withdrawn, Severely Restricted of Not Approved by Governments (PDF) (12th ed.). New York: United Nations. pp. 171–5
62. Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E, Erlenwein J, Meißner W, Wirz S, Stammschulte T.: Dipyrone (metamizole) : Considerations on monitoring for early detection of agranulocytosis. Schmerz. 2017 Feb;31(1):5-13.
63. Arzneitelegramm: Keine Diclofenac (Voltaren u.a.)-Korticoid-Injektionen, Korrespondenz, a-t 2000; 31: 85
64. Bao YJ, Hou W, Kong XY, Yang L, Xia J, Hua BJ, Knaggs R.: Hydromorphone for cancer pain, Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 11;10:CD011108.
65. Schmidt-Hansen M1, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS.: Oxycodone for cancer-related pain, Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 22;8:CD003870.
66. Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA.: Oxycodone for neuropathic pain in adults, Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 28;7:CD010692.
67. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA.: Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain, Cochrane Database Syst Rev. 2017 May 16;5:CD012508.
68. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart JS.: Buprenorphine for treating cancer pain, Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 31;(3):CD009596.
69. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC.: Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain, Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 27;(8):CD004959.
70. Derry S, Stannard C, Cole P, Wiffen PJ, Knaggs R, Aldington D, Moore RA.: Fentanyl for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 11;10:CD011605.
71. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ.: Transdermal fentanyl for cancer pain, Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 5;(10):CD010270.
72. Annette Becker, Michal Becker, Peter Engeser; Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin: Chronischer Schmerz, AWMF-Registernr. 053/036 Klasse S1
73. S.D. Roy, G.L. Flynn, Transdermal delivery of narcotic analgesics: pH, anatomical, and subject influences on cutaneous permeability of fentanyl and sufentanil, Pharm. Res. 7 (1990) 842–847.
74. T.S. Shomaker, J. Zhang, M.A. Ashburn, Assessing the impact of heat on the systemic delivery of fentanyl through the transdermal fentanyl delivery system, Pain Med. 2000; 1, 225–230.
75. M.A. Ashburn, L.L. Ogden, J. Zhang, G. Love, S.V. Basta, The pharmacokinetics of transdermal fentanyl delivered with and without controlled heat, J. Pain. 2003, 4 291–297.
76. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, Mercadante S, Meynadier J, Poulain P, Ripamonti C, Radbruch L, Casas JR, Sawe J, Twycross RG, Ventafridda V; Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care: Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations, Br J Cancer. 2001 Mar 2;84(5):587-93.
77. Konsument *8/*2012, Rezeptfreie Schmerzmittel: Risiko Überdosis; veröffentlicht: 24.07.2012
78. Stammschulte T, Ludwig WD, Mühlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U.: Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. Eur J Clin Pharmacol. 2015 Sep;71(9):1129-38

4.11.3. Migräne

Migräne gehört laut WHO zu den die Volkswirtschaft am meisten belastenden Erkrankungen[19]. Da die Schmerzsymptomatik im Vordergrund steht und die Therapie in vielen Fällen mit NSAR erfolgt, wird diese grundsätzlich neurologische Erkrankung im Kapitel Schmerz behandelt. Migränemittel sind im WHO-ATC-System unter Nervensystem/Analgetika/Migränemittel eingeordnet (N02C).

Basis der Therapie der Migräne ist die sorgfältige Diagnose, die zusätzlich bei Kindern und Menschen über 55 Jahre bildgebende Verfahren umfasst. Die Therapie erfolgt – nach Prämedikation mit einem Prokinetikum (Metoclopramid[18], Domperidon) bei Emesisneigung – mit hochdosierten NSAR, Dihydroergotamin und Triptanen[3,7,12,17].

Wesentliche Differentialdiagnose zur Migräne stellt neben dem Spannungskopfschmerz (per Definition *Kopfschmerzen aufgrund Verspannung der Nackenmuskulatur*, die WHO ordnet hierunter auch den „stressinduzierten Kopfschmerz" ein[18]) der Medikamentenkopfschmerz dar: Viele gegen Kopfschmerzen einsetzbaren Präparate führen bei chronischem Gebrauch (z.B. bei Selbstmedikation mit OTC-Präparaten) zu Kopfschmerzen[5,6,10,13], weshalb der Migräne-Prophylaxe eine bedeutende Rolle zukommt[21] Der Medikamentenkopfschmerz ist nach Entzug der verursachenden Substanz reversibel.

Die Triptane haben in der Migränetherapie einen Durchbruch bewirkt und die zuvor verwendeten Ergotamine fast vollständig zurückgedrängt. Unter den Triptanen ist Sumatriptan die am besten dokumentierte Substanz[11]; das Handelspräparat Imigran ist auch als Pen zur subcutanen Injektion durch den Patienten verfügbar (z.B. bei Emesis; dadurch ergeben sich die höheren DDD-Kosten in Tab. 4.11.8). Unter der neueren Triptanen bieten Frovatriptan und Zolmitriptan Vorteile hinsichtlich der fünf *efficacy outcomes*[22] der Migränetherapie, teilweise ist jedoch das Nebenwirkungsprofil ungünstiger und der Wirkeintritt verzögert; bei länger als 12 Stunden dauernden Attacken bieten langwirksame Substanzen Vorteile[1,4,8,9,14,15,16].

Sowohl Dihydroergotamin als auch Triptane besitzen aufgrund ihrer vasokonstriktorischen Wirkung umfangreiche Nebenwirkungen; zu beachten ist das kardiovaskuläre Nebenwirkungspotential, weshalb koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinfarkte in der Vorgeschichte, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und arterielle Hypertonie als Kontraindikationen gelten; der chronische Gebrauch von Ergotaminpräparaten führt zu Fibrosen.

Zur Prophylaxe der Migräne eignen sich – unter Beachtung der jeweiligen Kontraindikationen – Antiepileptika, Betablocker, Topiramat und Valproinsäure (birgt ein wesentlich umfangreicheres Nebenwirkungs- und Interaktionspotential[2,7]), bei perimenstrueller Migräne werden Triptane, besonders Frovatriptan, auch prophylaktisch empfohlen[21].

Kombinationspräparate mit Koffein und ergotaminhaltige Präparate, deren Nutzen kritisch gesehen wird[20], werden kaum mehr verordnet.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Dihydergotamin	Migranal	4.000	-11,4	5.000	1,48	0,0
Ergotamin+Psycholeptika	Synkapton	1.000	-45,3	1.000	1,04	0,0
Sumatriptan	Sumatriptan "Sandoz"	159.000	9,0	138.000	0,87	-5,6
	Sumatriptan "1A Pharma"	112.000	10,4	110.000	0,98	-3,6
	Sumatriptan "Hexal"	83.000	11,9	75.000	0,90	-6,2
	Imigran	45.000	24,9	566.000	12,68	-19,6
	Sumatriptan "Stada"	20.000	26,9	15.000	0,78	-6,4
Naratriptan	Naramig	2.000	-4,5	13.000	6,60	0,0
Zolmitriptan	Zomig	692.000	2,8	2.635.000	3,81	0,2
	Zolmitriptan "Stada"	49.000	73,4	86.000	1,75	-4,6
	Zolmitriptan "Sandoz"	27.000	30,5	75.000	2,72	0,0
	Zolmitriptan "1A Pharma"	17.000	56,7	46.000	2,71	0,0
Rizatriptan	Maxalt	12.000	-3,8	99.000	8,44	4,6
Eletriptan	Relpax	540.000	0,3	3.175.000	5,87	1,3
Frovatriptan	Eumitan	244.000	6,5	1.103.000	4,53	0,0
Summe		**2.007.000**	**5,9**	**8.142.000**	**4,06**	**-2,2**

Tab. 4.11.8: Verordnung von Migränemitteln.

Einsparpotential

Zur Kalkulation des Einsparpotentials wurden die preisgünstigsten Sumatriptan- und Zolmitriptan-Präparate in der gleichen galenischen Zubereitung herangezogen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Sumatriptan	903.000	419.000	45.000	4,96	Preisgünstigstes Präparat (gleiche Galenik)
Zolmitriptan	2.842.000	786.000	1.459.000	51,34	
Summe	**8.142.000**	**2.007.000**	**1.504.000**	**18,47**	

Tab. 4.11.9: Einsparpotential bei Migränemitteln ohne Ersetzungen

Referenzen

1. Bomhof M, Paz I, Legg N, Allen C, Vandormael K, Patel K: Comparison of rizatriptan 10 mg vs naratriptan 2.5 mg in migraine. Eur Neuro 1999; 142: 173-179.
2. Chronicle EP, Mulleners WM: Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3., CD003226.
3. Derry S, Moore RA et al.: Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11. Art. No.: CD008040.
4. Dexter SL, Graham AN, Johnston E, Ratcliffe DM, Wilkinson MJ, Rose AI: Double-blind Crossover study of Paramax in the acute treatment of common and classical migraine. Br J Clin Prac 1985; 39: 388-392.
5. Dichgans J, Diener HC, Gerber WD, Verspohl EJ, Kukiolka H, Kluck M: Analgetikainduzierter Dauerkopfschmerz. Dtsch Med Wochenschr 1984; 109: 369-373.
6. Diener HC, Katsarava Z: Medication overuse headache. Curr Med Res Opin 2001; 17 Suppl 1: 17-21
7. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinie Kopfschmerzen und andere Schmerzen, Therapie der Migräne, Entwicklungsstufe: S1, Stand: September 2012, AWMF-Registriernummer: 030 – 057, abgerufen von www.dgn.org/.
8. Ferrari MD, Roon K, Lipton RB, Goadsby PJ: Oral triptans in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet 2001; 358: 1668-1675.
9. Gruffyd-Jones K, Kies B, Middleton A, Mulder LJ, Rosjn O, Millson DS: Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine: a randomized, double-blind, international study. Eur J Neurol 2001; 8: 237-245.
10. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Linimroth V: Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans ancl other headache drugs. Neurology 2001; 57: 694-698.
11. Kaube H, May A, Diener HC, Pfaffenrath V: Sumatriptan. Brit Med J 1994; 308: 1573-1574.
12. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HI: Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;4.
13. Limmroth V, Kazawara Z, Fritsche G, Diener HC: Headache after frequent use of serotonin agonists Zolmitriptan and Naratriptan. Lancet 1999; 353: 378.
14. Sandrini G, Farkkila M, Burgess G, Forster E, Haughie S, Eletriptan Steering Committee: eletriptan vs sumatriptan: a double-blind, placebocontrolled, multiple migraine attack study. Neurology 2002; 59: 1210-1217.
15. Spierings EL, Gomez-Mancilla B, Grosz DE, Rowland CR, Whaley FS, Jirgens KI: Oral almotriptan vs oral sumatriptan in the abortive treatment of migraine: a double-blind, randomized, parallel-group, optimum-dose comparison. Arch Neurol 2001; 58: 944-950
16. Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, Schoenen J, Muirheads N, Sikes CR: Comparative efficiency of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. Cephalalgia 2003; 23: 942-952.
17. Tfelt-Hansen P, Herny P, Mulder LI, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G: The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. Lancet 1995; 346: 9234326.
18. Tfelt-Hansen P, Olesen J, Aebelholt-Krabbe A, Melgaard B, Veilis B: A double blind study of metoclopramide in the treatment of migraine attacks. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43: 369-371
19. World Health Organisation: Headache disorders, Fact sheet N°277, October 2012; abgerufen von www.who.int
20. Beutler M, Medikamentöse Therapie des Migräneanfalls, pharma-kritik Jahrgang 15, Nummer 07, 1993
21. E Estemalik and S Tepper: Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9: 709–720.
22. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, Peterson J, Coyle D, Skidmore B, Gomes T, Clifford T, Wells G.: Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Headache. 2015 Jul-Aug;55 Suppl 4:221-35.

4.12. Knochen

Osteoporose ist eine Skeletterkrankung, die durch verminderte Knochenmasse und mikroarchitektonische Störung des Knochenaufbaus gekennzeichnet ist. Dies führt letztlich zu einem erhöhtem Frakturrisiko. Osteoporosemittel werden in Prophylaxe und Therapie der Osteoporose eingesetzt.

Substanzen zur Therapie von Knochenerkrankungen werden nach dem ATC-System der WHO im muskuloskelettalen System (M) eingeordnet, zu dem auch Antiphlogistika und Antirheumatika (M01, M02; siehe Kapitel „Schmerz“), Muskelrelaxantien und Gichtmittel (siehe Kapitel „Stoffwechsel“) gehören. Aufgrund der volkswirtschaftlichen Bedeutung hauptsächlich der Osteoporose als wichtigster Knochenerkrankung werden deshalb die Substanzen zur Therapie von Knochenerkrankungen (M05) in einem eigenen Kapitel dargestellt.

Die Säulen der Pharmakotherapie der Osteoporose sind Kalzium, Vitamin D und Bisphosphonate. Dazu kommen selektive Östrogenrezeptormodulatoren und die Reservesubstanzen Calzitonin, Strontiumranelat und Teriparatid; 2010 neu hinzugekommen ist Denosumab. Fluorid und die Hormonersatztherapie spielen in den Leitlinien (z.B. Dachverband Osteologie, DVO[40], NICE[41]) keine Rolle mehr.

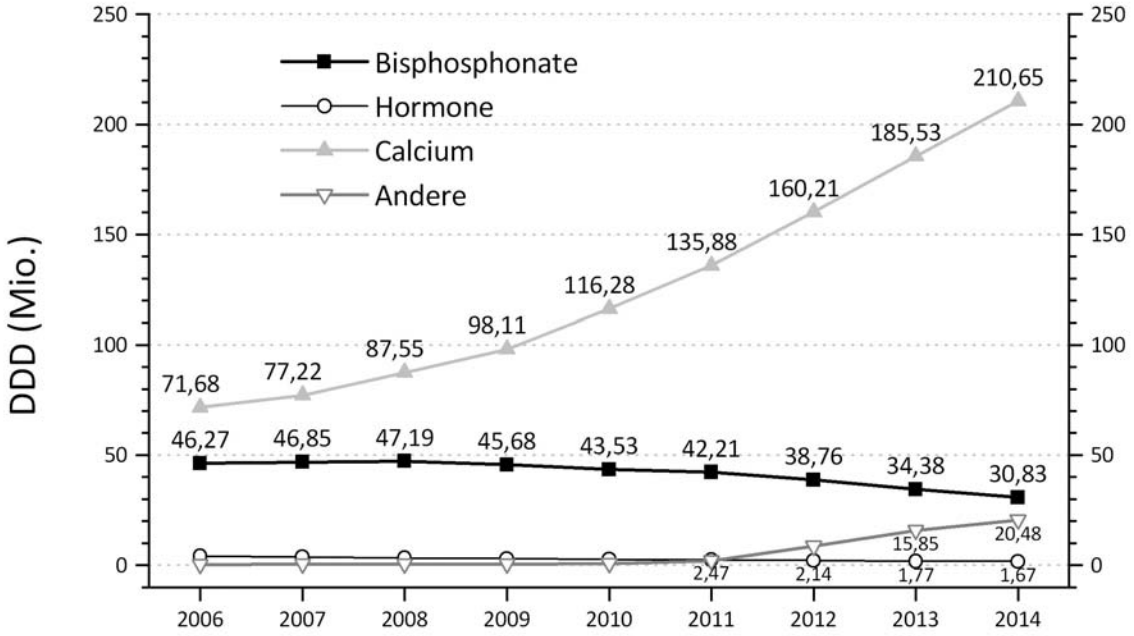

Abb. 4.12.1: Verordnungen von Osteoporosemitteln.

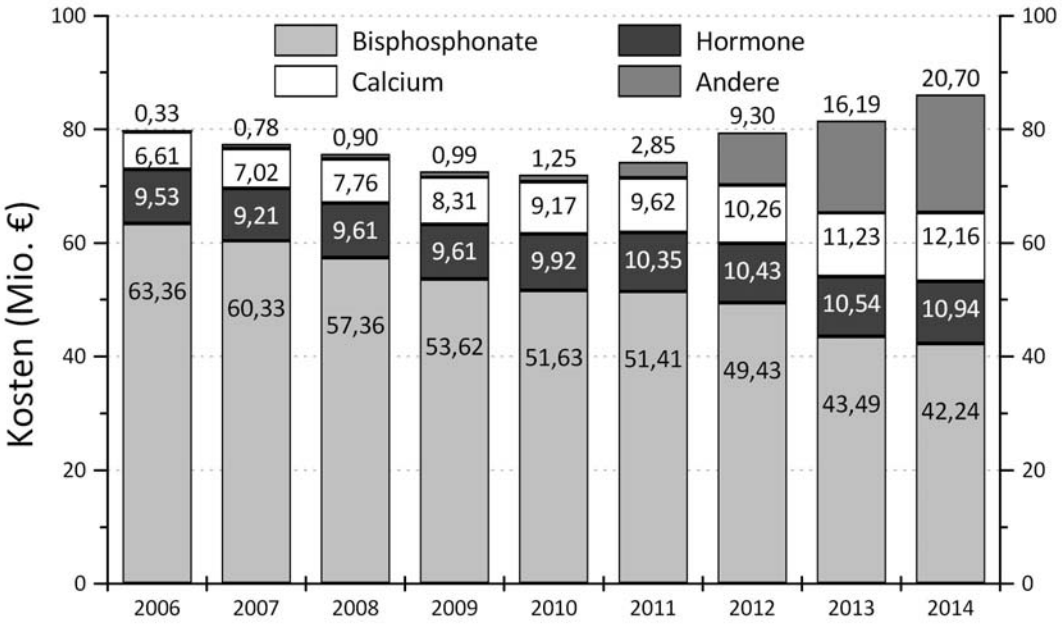

Abb. 4.12.2 Kosten von Osteoporosemitteln.

Zahlreiche Arzneimittel können ein erhöhtes Frakturrisiko bewirken: Orale und inhalative hochdosierte Glucocorticoide, Aromatasehemmer, Protonenpumpeninhibitoren, Glitazone, GnRH-Agonisten bei Männern und weitere. Ebenso kann das Frakturrisiko durch Arzneimittel erhöht werden, die Stürze begünstigen: dazu gehören Sedativa, Opiate, Orthostase-auslösende Medikamente (z.B. zentrale Blutdrucksenker) und Neuroleptika.

Der erste Schritt in Therapie und Prophylaxe der Osteoporose ist die Kalzium- und Vitamin D - Substitution[11,18]. Wenn die empfohlene Kalziumzufuhr mit der Nahrung nicht erreicht wird, soll Kalzium supplementiert werden. Eine einmal tägliche Gabe von 1g Kalzium ist dabei ausreichend, höhere Dosierungen führen zu unerwünschten Wirkungen[2,15]. Der unterschiedliche Kalziumgehalt verschiedener Zubereitungen wird durch Normierung der Dosierung auf den Kalziumgehalt berücksichtigt.

Die Versorgung mit Vitamin D bzw. des in unseren Breiten zur endogenen Synthese nötigen Sonnenlichts ist grenzwertig, weshalb eine Vitamin D-Substitution, typischerweise in fixer Kombination mit Kalzium sinnvoll ist. Wie für alle fettlöslichen Vitamine, so gilt auch für Vitamin D, dass eine Übersubstitution mit Gefahren (in diesem Fall Schlaganfälle) verbunden ist, die Dosisempfehlungen bei Osteoporosepatienten liegen bei 800-1000IE pro Tag. Vor Therapiebeginn mit Antiresorptiva (Bisphosphonate, Denosumab) muss eine ausreichende Kalzium- und Vitamin D-Versorgung sichergestellt sein.

Eine Therapie mit Bisphosphonaten ist nur in Kombination mit Kalzium und Vitamin D – Substitution sinnvoll, diese Begleittherapie ist auch durch den EKO vorgeschrieben: Ein Kalzium/Vit. D-Präparat ist im Preis des Bisphosphonates enthalten, auch die Rezeptgebühr ist nur einmal zu entrichten, beide Präparate werden gemeinsam abgeben (die Kalzium/Vit. D – Präparate in Abb. 4.12.1 und in Tabelle 4.12.1 sind außerhalb einer Bisphosphonattherapie verordnete Präparate). In den letzten Jahren hat aufgrund des immer offensichtlicher werdenden Nebenwirkungsprofils[22] und aufgrund der Verfügbarkeit von Langzeitdaten[6,17] ein Paradigmenwechsel hinsichtlich der Indikationen von Bisphosphonaten stattgefunden[3,10,25-27]. Der Benefit in der prophylaktischen Gabe ist nicht eindeutig, die Indikation ist auf die Therapie der manifesten Osteoporose (also mit Vorhandensein pathologischer Frakturen) und auf die Sekundärprophylaxe beschränkt und sollte nicht mehr als 5 Jahre lang durchgeführt werden, da es ansonsten zu erhöhtem Auftreten von pathologischen Frakturen (z.B. Femur) und Kieferosteonekrosen nach operativen Zahnbehandlungen kommen kann[3,25,26,27,31,32]. Die

Verfügbarkeit der 1x-wöchentlich-Zubereitung hat die Therapie für die Patienten wesentlich vereinfacht. Vermehrt werden intravenöse Bisphosphonate verordnet[13], die eigentlich Sonderindikationen vorbehalten sind, aber z.B. mit dem Zweck der Compliancesteigerung (nur 1-2x jährliche Gabe erforderlich) bei Osteoporose eingesetzt werden. Die Administration dieser Substanzen ist jedoch nicht ohne Risiko (Akutphasereaktion: grippeähnliche Symptomatik), durch entsprechende Prämedikation mit z.B. Paracetamol kann das Risiko reduziert werden.

Mehrere Bisphosphonate sind generisch verfügbar, die Generikaquote steigt jedoch nur zögerlich. Die Preise der Referenzpräparate haben sich durch die Vorgaben des Hauptverbandes jedoch teilweise an den Generikapreis angenähert.

Strontiumranelat ist zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Die Substanz besitzt zwar knochenaufbauende und resorptionshemmende Eigenschaften[14,17,21], die Therapie ist jedoch mit dem erhöhten Auftreten von Herzinfarkten, tiefen Venenthrombosen sowie dem Risiko einer allergieähnlichen lebensbedrohlichen Symptomatik (sog. DRESS-Syndrom) behaftet – aber auch Alopezie kann auftreten[19]. Bei Patienten mit klinisch gesicherter, aktuell bestehender oder vorausgegangener ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder cerebrovaskulärer Erkrankung oder unkontrollierter Hypertonie gilt es als kontraindiziert[35,39], auch die Indikationen wurden schrittweise eingeschränkt (beschränkt auf die Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei erwachsenen Männern, mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporosetherapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist)[35,38]; 2014 empfahl das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) das Ruhendstellen der Zulassung[33].

Bei Teriparatid handelt es sich um ein Analogon (Fragment) des humanen Parathormons (PTH). Es wird mittels eines Pens subcutan injiziert und ist zugelassen für die Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (ausgenommen Beckenknochen)[12] und Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Im Tierexperiment kam es zu einem vermehrten Auftreten von Osteosarkomen, weshalb zahlreiche Kontraindikationen beachtet werden müssen. Das rekombinante PTH Preotact ist zugelassen für die Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko und muss ebenfalls subcutan verabreicht werden. Die Kontraindikationen dieses vergleichweise teuren Präparates entsprechen denen des Teriparatids. Beide Präparate erfordern eine Begleittherapie mit Kalzium/Vit. D; nach Abschluss der Therapie sollte mit einem Bisphosphonat weitertherapiert werden. Im Tierexperiment traten auch unter Therapie mit PTH-Analoga Tumore auf[24].

Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen den RANK-Liganden (Rezeptoraktivator von $NF_{\kappa B}$) gerichtet ist[7] und zweimal jährlich subcutan verabreicht werden muss. Denosumab ist auch für die Verhinderung von Knochenmetastasen durch solide Tumore zugelassen. Das Präparat wurde nur gegen Placebo getestet[7,29] und hat ein umfangreiches Nebenwirkungspotential: Infektionen (Harnwege, Atemwege, Haut), Katarakte, Exanthem und Knochenschmerzen. Auch wurde ein erhöhtes Tumorrisiko beobachtet, es sind auch Hypokalziämien (Todesfälle)[4,33] und vermehrt atypische Femurfrakturen aufgetreten[5,32].

Die Hormonersatztherapie zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen gilt aufgrund des Karzinomrisikos nur in besonderen Ausnahmefällen als bedingt geeignet[10,34,40,41], lediglich der selektive Östrogenrezeptor-modulator Raloxifen hat sich hier eine Nische gesichert[8].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Mittel zur Beeinflussung von Knochenstruktur und Mineralisation (M05)						
Clodronsäure	Lodronat	6.000	-17,6	81.000	14,31	0,0
	Bonefos	2.000	-29,5	16.000	8,49	0,6
Pamidronat	Aredia	9.000	-17,7	51.000	5,49	-5,2
	Pamidronat "Hospira"	7.000	-7,2	29.000	4,45	-3,9
	Pamitor	1.000	-74,9	11.000	18,79	22,3
Alendronat	Fosamax	6.869.000	-18,0	4.179.000	0,61	-0,9
	Alendronstad	3.036.000	-11,8	1.534.000	0,51	0,0
	Alendronsäure "Ratiopharm"	1.781.000	-12,8	884.000	0,50	0,0
	Alendronsäure "Arcana"	1.247.000	-8,5	610.000	0,49	0,0
	Alendronsäure "Interpharm"	1.134.000	-2,9	561.000	0,49	0,0
	Alendronsäure "Bluefish"	140.000	-11,4	66.000	0,47	-2,7
	Alendronsäure "Sandoz"	54.000	-	25.000	0,46	-
	Alendris	47.000	572,6	23.000	0,48	-0,7
Ibandronat	Ibandronsäure "Ratiopharm"	1.296.000	20,6	324.000	0,25	-7,2
	Osteoviva	1.014.000	151,0	221.000	0,22	-0,1
	Bonviva	581.000	-22,1	2.182.000	3,75	-31,3
	Ibandronsäure "Sandoz"	323.000	-13,9	1.097.000	3,40	-11,4
	Ibandronsäure "Genericon"	207.000	21,9	697.000	3,37	-7,4
	Ibandronsäure "Ratiopharm"	168.000	60,8	558.000	3,33	-5,8
	Ibandronsäure "Stada"	122.000	117,6	458.000	3,75	-0,1
	Ibandronsäure "Actavis"	73.000	107,8	237.000	3,25	-5,6
	Ibandronsäure Osteoviva	50.000	64,5	168.000	3,33	-10,9
	Bondronat	47.000	-22,7	326.000	7,01	-18,3
	Osteonat	40.000	167,2	195.000	4,84	0,0
	Ibandronsäure "Plus Pharma"	31.000	519,0	100.000	3,25	-9,4
	Ibandronsäure "Sandoz"	5.000	-10,3	29.000	5,83	-12,4
	Ibandronsäure "Accord"	1.000	364,7	5.000	5,91	-3,4
Risedronat	Actonel	3.350.000	-20,1	1.250.000	0,37	0,0
	Risedronat "Stada"	422.000	7,0	155.000	0,37	-1,0
	Risedronat "Ratiopharm"	413.000	-12,8	152.000	0,37	-1,3
	Risedronat "Arcana"	163.000	-16,1	61.000	0,37	0,0
	Risedronat "Sandoz"	112.000	-0,1	42.000	0,37	0,0
	Risedronsäure "Bluefish"	100.000	-5,3	37.000	0,37	-0,7
Zoledronat	Aclasta	4.536.000	-15,5	2.960.000	0,65	-9,1
	Zometa	2.380.000	-36,0	1.708.000	0,72	-31,2
	Zoledronsäure "Sandoz"	530.000	650,7	261.000	0,49	-15,9
	Zoledronsäure "Teva"	359.000	373,9	161.000	0,45	4,0
	Zoledronsäure "Fresenius Kabi"	98.000	>1.000,0	47.000	0,47	-19,0
	Zoledronsäure "Genericon"	71.000	-	32.000	0,44	-
	Steozol	1.000	-	1.000	0,45	-
	Zerlinda	1.000	-	1.000	0,44	-
Strontiumranelat	Protelos	437.000	-30,6	743.000	1,70	0,0
Denosumab	Xgeva	13.977.000	29,4	12.816.000	0,92	0,0
	Prolia	6.063.000	37,0	7.145.000	1,18	0,0
Summe M05		**51.307.000**	**2,1**	**42.244.000**	**0,82**	**-4,9**
Systemische Hormone: Kalzium-Homöostase (H05)						
Teriparatid	Forsteo	354.000	16,2	5.017.000	14,18	-0,1
Calcitonin	Calcitonin "Novartis"	1.000	-24,1	4.000	4,83	27,1
Cinacalcet	Mimpara	334.000	2,8	4.799.000	14,36	0,5
Paracalcitol	Zemplar	9.000	-3,8	97.000	11,00	19,0
Summe H05		**698.000**	**8,9**	**9.918.000**	**14,21**	**0,5**
Vitamin D und Analoga (A11CC), Kalzium (A12A)						
Alfacalcidol	Etalpha "Leopold"	158.000	1,7	165.000	1,05	-0,3
Calcitriol	Rocaltrol "Roche"	1.069.000	1,8	1.718.000	1,61	-0,1
	Rocaltrol	28.000	-7,8	44.000	1,58	0,2
Colecalciferol	Oleovit	91.649.000	25,6	1.405.000	0,02	4,4
	Vi-De3-Tropf.	136.000	2,6	1.000	0,01	0,0
Summe A11CC		**93.039.000**	**25,2**	**3.336.000**	**0,04**	**-10,5**
Kalzium	Maxi-Kalz	2.854.000	0,1	305.000	0,11	0,4
	Kalzium "Fresenius"	1.000	-13,0	3.000	4,60	12,2
Kalzium+Vitamin D	Cal-D-Vita	72.987.000	-2,9	4.562.000	0,06	0,0
	Calciduran Vit. D3	23.350.000	75,8	2.082.000	0,09	-3,2
	Maxi-Kalz Vit.D3	18.411.000	-7,3	1.871.000	0,10	0,0
Summe A12A		**117.607.000**	**5,8**	**8.824.000**	**0,08**	**1,1**
Raloxifen (G03XC01)	Evista	943.000	-16,4	1.001.000	1,06	-18,7
	Raloxifen "Teva"	22.000	-	16.000	0,69	-

Tab. 4.12.1: Verordnung von Arzneimitteln zur Therapie von Knochenerkrankungen, 2014

Einsparpotential

Die Leitlinien der DVO[40] empfehlen für die individuelle Auswahl der Medikamente das Einbeziehen der möglichen Neben- und Zusatzwirkungen, sowie die nachgewiesene Wirkungsdauer auch nach Absetzen des Präparates; die Kosten und die Einnahmemodalität sollten ebenfalls in die Überlegungen einbezogen werden. Es wurde eine Kalkulation erstellt, die auf der bevorzugten Verwendung von oralen Bisphosphonaten basiert. Die Hazard-Ratio-Werte (Placebovergleich) der verschiedenen Bisphosphonate bei vertebralen und nicht-vertebralen Frakturen liegen bei Risedronat, Zoledronat, Alendronat und Ibandronat in der gleichen Größenordnung[42]; daher wurde das preisgünstigste orale Bisphosphonat zur Erstellung der Modellrechnung herangezogen. Da das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) 2014 das Ruhendstellen der Zulassung von Strontiumranelat empfahl[33], wurde in der Kalkulation Strontiumranelat exemplarisch durch Denosumab ersetzt. Alternativ wurde eine Berechnung ohne Ersetzungen erstellt. Die Summen beziehen sich auf alle in Tab. 2.12.1 gelisteten Substanzgruppen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Alendronat	7.883.000	14.308.000	1.158.000	14,69	Preisgünstigstes Präparat, gleiche Galenik
Ibandronat	6.601.000	3.958.000	272.000	4,12	
Risedronat	1.697.000	4.561.000	12.000	0,69	
Zoledronat	5.170.000	7.979.000	1.684.000	32,57	
Denosumab	19.962.000	20.039.000	1.567.000	7,85	
Raloxifen	1.017.000	965.000	341.000	33,55	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**65.339.000**	**263.616.000**	**5.042.000**	**7,72**	

Tab. 4.12.2: Einsparpotential bei Mitteln zur Therapie von Knochenerkrankungen ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Clodronat	97.000	8.000	33.000	33,98	Ersetzen durch preisgünstigstes orales Bisphosphonat
Alendronat	7.883.000	14.308.000	4.722.000	59,90	
Ibandronat	6.601.000	3.958.000	5.733.000	86,84	
Risedronat	1.697.000	4.561.000	694.000	40,88	
Zoledronat	5.170.000	7.979.000	3.414.000	66,04	
Strontiumranelat	743.000	437.000	340.000	45,83	Ersetzen durch Denosumab
Denosumab	19.962.000	20.039.000	1.567.000	7,85	Preisgünstigstes Präparat
Raloxifen	1.017.000	965.000	341.000	33,55	Preisgünstigstes Präparat
Summe	**65.339.000**	**263.616.000**	**16.844.000**	**25,78**	

Tab. 4.12.3: Einsparpotential bei Mitteln zur Therapie von Knochenerkrankungen mit Ersetzungen

Referenzen

1. Block GA, Martin KI et al.: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hernodialysis. N Engl J Med 2004; 350: 1516-1525.
2. Bolland MI, Avenell A, Baron IA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR: Effect of Kalzium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ 2010; 341: C3691.
3. Bone HG, Hosking D, Devogelaer D et al: Ten years, experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004, 350: 1189-1199.
4. BASG: [...] Arzneimittelsicherheit: Information über das Auftreten symptomatischer Hypokalzämie, einschließlich Todesfällen, bei Patienten, die mit XGEVA (Denosumab) behandelt werden; 14.9.2012
5. BASG: [...] Arzneimittelsicherheit: Information über das Risiko einer atypischen Femurfraktur bei Behandlung mit Prolia (Denosumab), 22.3.2013
6. Compston J: Recent advances in the management of osteoporosis. Clin Med 2009; 9: 565-569.
7. Cummings SR, San Martin J, et al.: FREEDOM Trial: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361: 756-765.

8. Ensrud KE, Stock IL, Barrett-Connor E, Grady D, Mosca L, Khaw KT, Zhao Q, Agnus-dei D, Cauley IA: Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. J Bone Miner Res 2008; 23: 112-120
9. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, Adachi JD, Papaioannou A, Xie F, Thabane L. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. BMC Musculoskelet Disord. 2011 Sep 26; 12:209.
10. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS: National use of postmenopausal hormone therapy. Annual trends and response to recent evidence. JAMA 2004, 291: 47-53.
11. Jackson RD, LaCroix AL, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE ct al.; Womens Health Initiative Investigators: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med 2006; 354: 669-683.
12. Keaveny TM, Donley DW, Hoffmann PF et al.: Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scars in women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2007; 21: 149-157.
13. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner IS, Adachi IP, Picger CF, Mautalen C et al.: Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007; 357: 1799-1810
14. Meunier PI, Roux C, Seeman F. et al: The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004; 350: 459-486.
15. NIH Consensus Conference: Optimal Calcium intake. JAMA 1994; 272: 1942-1948.
16. Pazianas M, Compston I, Huang CL: Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. J Bone Miner Res 2010; 25: 2-10.
17. Reginster IY, Bruyère O, Sawicki A, Roces-Varela A, Pardellone P, Roberts A, Devogelaer IP: Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. Bone 2009; 45: 1059-1064.
18. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Burlet N, Delmas P, Reginster IY: The role of Calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. Bone 2008; 42: 246-249.
19. Sainz M, del Pozo IG, Arias LH, Carvajal A: Strontiumranelate may cause alopecia. BMI 2009; 338: 1494-1498.
20. Schousboe IT, Nyman IA, Kane RL, Eusrud KE: Cost-effectiveness of alendronate therapy for osteopenic postmenopausal women. Ann lntern Med 2005; 142: 734-741.
21. Seeman E, Devogelaer I-P, Lorenc R, Spector T, Brixeu K, Balogh A et al.: Strotium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. J Bone Miner Res 2008; 23: 433-438.
22. Shane E, Burr D et al., American Society for Bone and Mineral Research: Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2010; 25: 2267-2294.
23. Silverberg SI, Fairman C, Bilezikian IP el al.: Cinacalcet HCl effectively treats hypercalcemia in patients with parathyroid carcinoma (abstract no. SA495). J Bone Miner Res 2004; 19 Suppl. 1: S103.
24. Tashjian AH jr, Goltzman D: On the interpretation of rat carcinogenicity studies for human PTH(1-34) and human PTH(1-84). J Bone Miner Res 2008, 23: 803-811
25. NICE technology appraisal guidance 160 (amended): Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women, abgerufen von www.nice.org.uk
26. Pfeilschifter J: DVO-guideline for prevention, diagnosis, and therapy of osteoporosis for women after menopause, for men after age 60 executive summary guidelines. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114: 611–22
27. Dachverband Osteologie; DVO Guideline 2009 for prevention, diagnosis and therapy of osteoporosis in adults. Osteologie 2011; 20: 55–74
28. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S.: Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab, J Oral Maxillofac Surg. 2010 May;68(5):959-63.
29. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al.: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer.NEJM. 361, Nr. 8, August 2009, S. 745–755.
30. Park-Wyllie LY, PharmD, Mamdani MM, Juurlink DN et al. Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women JAMA. 2011;305(8):783-789.
31. NICE: Osteoporosis - secondary prevention including strontium ranelate (TA161) Technology appraisals TA161 Issued: January 2011, abgerufen von www.nice.org.uk
32. Arzneitelegramm: atypische Frakturen unter Denosumab, Arzneitelegramm 2012; Jg. 43, Nr. 11
33. Arzneitelegramm: Warnhinweise: tödliche Hypokalziämien unter Denosumab, arznei-telegramm 2012; Jg. 43, Nr. 9
34. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study, Lancet. 2003 Aug 9;362(9382):419-27.
35. Arzneitelegramm: Neue Warnungen und Gegenanzeigen zu Strontium, a-t 2012; 43:40
36. Arzneitelegramm: Erneut Indikationseinschränkungen für Strontiumranelat? a-t 2013; 44: 39
37. Arzneitelegramm: Aus für Strontiumranelat? PRAC empfiehlt Ruhen der Zulassung, a-t 2014; 45:16
38. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Wichtige Information des Bundesamtes über neue eingeschränkte Indikation und Empfehlungen zu Kontrollen bei der Einnahme von Protelos/Osseor Strontium Ranelat),12.3.2014
39. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Sicherheitsinformationen: Aktualisierung Protelos/Osseor (Strontiumranelat), erstellt am: 25.10.2011
40. DVO Leitlinie Osteoporose 2014 Kurzfassung und Langfassung, abgerufen von www.dv-osteologie.org
41. NICE Quality Standards: Menopause (2017) NICE quality standard 143, Osteoporosis (2017) Quality standard [QS149], abgerufen von www.nice.org.uk
42. Sanderson J, Martyn-St James M, Stevens J, Goka E, Wong R, Campbell F, Selby P, Gittoes N, Davis S.: Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. Bone. 2016 Aug; 89:52-58.

4.13. Hormone

In diesem Kapitel werden die Geschlechtshormone (ATC: G03), die systemischen Corticosteroide (ATC: H02) und die Schilddrüsentherapeutika (ATC: H03) behandelt. Die Präparate zur Kalziumhomöostase (ATC: H05) wurden im Kapitel „Knochen“ behandelt.

4.13.1. Geschlechtshormone zur systemischen Anwendung (G03)

Zu den Geschlechtshormonen zur systemischen Anwendung gehören Testosteron, Antiandrogene, Arzneimittel zur Hormonersatztherapie und hormonelle Kontrazeptiva.

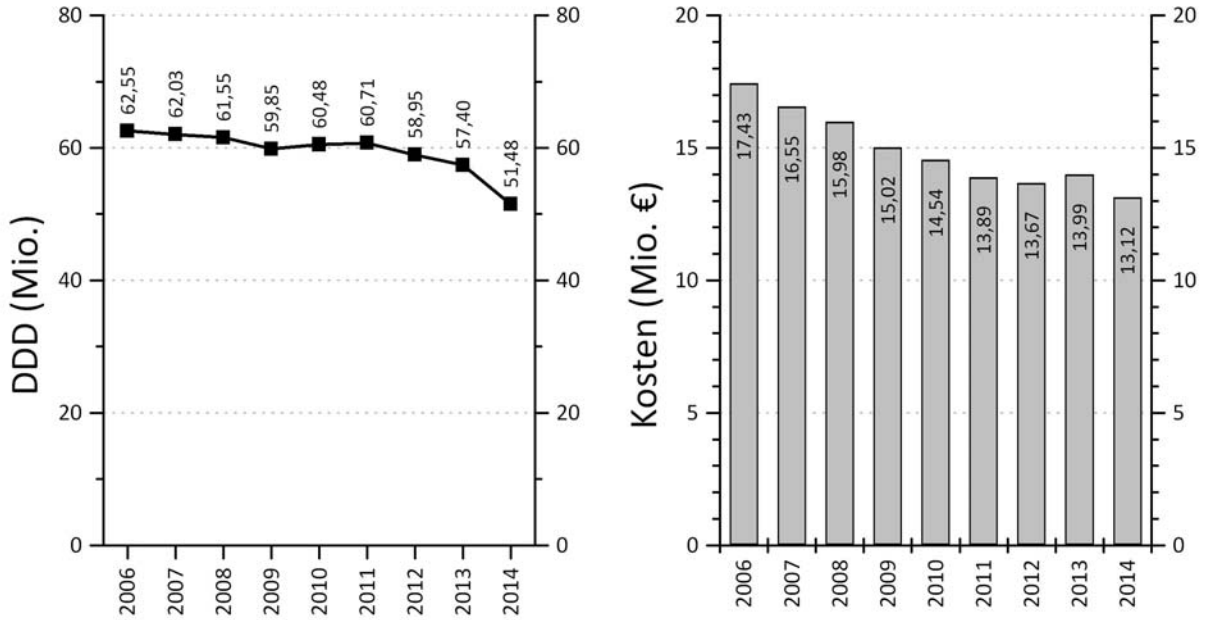

Abb. 4.13.1: Kosten und Verordnung von Geschlechtshormonen zur systemischen Anwendung

Testosteron

Die Anwendung von Testosteron ist limitiert auf Testosteronsubstitution bei männlichem Hypogonadismus[47], wenn der Testosteronmangel klinisch und labormedizinisch bestätigt wurde. Die Substanz birgt ein großes Missbrauchspotential nicht nur zu Zwecken des Dopings (die Substanzen sind von der nationalen Antidoping-Agentur, NADA, indiziert)[35], in der Vergangenheit wurde die Substanz als „Jungbrunnen“[3,4] beworben und zur Therapie des „männlichen Klimakteriums“ empfohlen[16,41,51]. Testosteron ist mit einem erhöhten Karzinomrisiko verbunden[19], aussagekräftige Daten zur Langzeitanwendung liegen nicht vor. In einschlägigen Bodybuilder-Internetforen finden sich viele Einträge, die die missbräuchliche Verwendung zum Muskelaufbau beschreiben oder gar propagieren.

Antiandrogene

Antiandrogene werden im Sinne der „chemischen Kastration“ in der Therapie des inoperablen Prostatakarzinoms eingesetzt. In Kombination mit Östrogen sind sie zur Behandlung mäßig schwerer bis schwerer Akne aufgrund von Androgenempfindlichkeit (mit oder ohne Seborrhöe) und/oder Hirsutismus bei Frauen im gebärfähigen Alter zugelassen; diese Substanzen wirken gleichzeitig als hormonelle Kontrazeptiva.

Hormonersatztherapie

In den 1990er Jahren wurde die Hormonersatztherapie zur Prävention chronischer Erkrankungen wie Osteoporose, koronarer Herzkrankheit und Demenz propagiert und geradezu als unerlässlich für das Wohlbefinden („Wellness“) beworben[10,22,50], doch zeigten die

großen Präventionsstudien (Women's Health Initiative, Million Women Study) ungünstige Ergebnisse und ein erhöhtes Nebenwirkungspotential im Vergleich zu Placebo: Koronare Herzkrankheit (29%), Schlaganfall (41%), Mamma-Karzinom (26%, unter Östrogen-Monotherapie noch höher), Ovarial-Carzinom[5,6,11,13,18,29,32,33,36], wobei die Mortalität durch Mamma-Ca noch lange nach Absetzen erhöht blieb[21,24,28]. Ein Benefit der postmenopausalen Hormonersatztherapie ergibt sich nur in der Therapie postmenopausaler Beschwerden, insbesondere vasomotorischer Natur, bei ansonsten gesunden Patientinnen unter 60 Jahren bzw. bei einer Therapiedauer von höchstens 10 Jahren. Substanzen mit geringem Nebenwirkungsprofil sind dabei zu bevorzugen[18,32,55]. Nach Hysterektomie ist eine Östrogenmonotherapie ausreichend, bei atrophischer Vaginits als Hauptsymptom ist eine topische Therapie angezeigt. Die hohen Verordnungszahlen der topischen Östrogene (Linoladiol, Ovestin) beruhen darauf, dass die Packungen teilweise mehr als eine Jahresdosis enthalten; die Therapie soll jedoch höchstens ein Monat lang durchgeführt werden, ansonsten kommt es aufgrund der nicht zu unterschätzenden Bioverfügbarkeit dieser hochwirksamen Östrogene zu den bekannten systemischen Nebenwirkungen der systemischen Hormonersatztherapie. Die transdermale Östrogentherapie scheint ein geringeres Thromboserisiko zu zeigen, wobei die Datenlage als noch nicht ausreichend beurteilt wird[40,46].

Die Entität „Sexuelle Dysfunktion der Frau" gilt als Beispiel für *disease mongering* („Krankheitserfinden")[52]. Bei schmerzhaftem Geschlechtsverkehr zeigt die Hormonersatztherapie nur einen geringen Effekt in der Menopause, am ehesten noch bei Frauen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Amenorrhoe. Tibulon und auch SERMs (allein oder in Kombination mit Hormonersatztherapie) zeigen ebenfalls keine nennenswerten Effekte, wobei die Studienlage als dürftig anzusehen ist[9,20,34].

Hormonelle Kontrazeptiva

Hormonelle Kontrazeptiva sind, da sie nicht zur Behandlung einer Krankheit eingesetzt werden, vom ASVG explizit von der Kostenübernahme durch die Krankenkassen ausgeschlossen (siehe Kap. 2.6) und nur in Ausnahmefällen erstattungsfähig (z.B. Aknetherapie mit Präparaten mit antiandrogener Komponente, medizinische erforderliche Kontrazeption aufgrund teratogener Medikation). Alle hormonellen Kontrazeptiva mit antiandrogenen Eigenschaften sind mit einem erhöhten Thrombembolierisiko behaftet (doppelt so hoch wie bei Drittgenerationspräparaten)[2,7,8,17,23,25,31,53], das Risiko venöser Thromboembolien (VTE) musste in den vergangenen Jahren mehrfach nach oben korrigiert werden[53,58]. Die Vermarktung dieser Präparate erfolgte teilweise unter Zuhilfenahme unzulässiger bzw. ethisch bedenklicher Maßnahmen (z.B. Laienwerbung für die Drospirenon-haltigen Kontrazeptiva: „Die Pille, die schön macht"[1,42], „die Pille mit Herz"[57]). In Frankreich wurden nach über 100 Berichten venöser Thrombembolien Cyproteronazetat-haltige Präparate vom Markt genommen[59], die Warnungen vor dem besonderen Risiko venöser Thromboembolien der "Pillen" der 3. und 4. Generation haben zur Alarmierung der Öffentlichkeit und dadurch zum Rückgang der Verordnung dieser Präparate zugunsten der sichereren Präparate besonders der 2. Generation geführt. Die Klinikaufnahmen wegen Thrombembolie sanken seither bei 15- bis 19-jährigen Frauen um 27,9%, während sie bei gleichaltrigen Männern gleich blieben[60].

Die Verordnungszahlen „Hormonspiralen" Mirena und Jaydess finden sich bei den Gynäkologika unter „topische Geschlechtshormone".

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013
Desogestrel/Ethinylestradiol	Liberel	3.000	-16,7	1.000	0,27	-0,2
	Mercilon	2.000	-8,4	1.000	0,37	0,1
Gestoden/Ehinylestradiol	Mirelle	5.000	-13,6	1.000	0,30	0,2
	Yris	4.000	21,2	1.000	0,27	0,2
	Meliane	2.000	-35,7	1.000	0,36	-0,2
Drospirenon/Ethinylestradiol	Yasmin	7.000	-9,4	3.000	0,51	1,0
	Yasminelle	3.000	-36,2	1.000	0,51	0,2
	Volina	3.000	36,7	1.000	0,38	-4,1
	Yaz	2.000	-8,0	1.000	0,41	1,7
	Yirala	2.000	-21,8	1.000	0,38	-0,4
Nomegestrol/Estradiol	Zoely	15.000	30,2	6.000	0,41	-0,9
Chlormadinone/Ethinylestradiol	Belara	5.000	7,3	2.000	0,53	0,0
	Balanca	2.000	5,3	1.000	0,55	1,3
Dienogest/Ethinylestradiol	Valette	28.000	-14,7	12.000	0,43	0,6
	Motion "Ratiopharm"	5.000	-10,0	2.000	0,32	-1,3
	Larissa	3.000	198,0	1.000	0,18	-4,0
Dienogest/Estradiol	Qlaira	23.000	15,7	10.000	0,45	0,0
Medroxyprogesteron	Sayana	41.000	3,4	9.000	0,23	0,0
	Depocon	21.000	9,6	4.000	0,18	0,0
Etonorgestrel	Implanon	11.000	-16,7	2.000	0,15	4,2
Desogestrel	Cerazette	35.000	-18,8	11.000	0,30	0,2
	Tangolita	10.000	37,0	3.000	0,25	-0,7
	Moniq Gynial	4.000	56,8	1.000	0,17	-5,3
Testosteron	Nebido	703.000	5,1	1.557.000	2,21	0,0
	Testogel	310.000	13,4	557.000	1,80	0,0
	Andriol	35.000	-6,8	49.000	1,42	0,0
	Testoviron	1.000	59,0	1.000	0,84	6,1
Östradiol	Linoladiol	11.797.000	-0,5	251.000	0,02	0,0
	Estrogel	2.804.000	9,4	429.000	0,15	0,0
	Estrofem	922.000	-7,2	186.000	0,20	0,2
	Estradot	626.000	36,3	166.000	0,26	-1,2
	Climara	160.000	4,7	48.000	0,30	0,0
	Femseven	124.000	3,9	36.000	0,29	0,0
	Estramon	38.000	-81,3	8.000	0,21	-10,4
	Progynova	32.000	9,7	4.000	0,12	0,0
	Parapanol	16.000	-59,2	3.000	0,19	-1,8
Östriol	Ovestin	20.029.000	18,6	1.797.000	0,09	15,8
	Ortho-Gynest	237.000	-97,4	30.000	0,13	7,1
Östriol-Komb.	Gynoflor	16.000	-5,9	18.000	1,16	0,0
Tibolon	Liviel	537.000	-9,6	450.000	0,84	0,0
Medroxyprogesteron	Prodafem	197.000	-4,0	32.000	0,16	-0,4
Hydroxyprogesteron	Proluton	244.000	-4,8	31.000	0,13	0,0
Progesteron	Utrogestan	788.000	-9,5	610.000	0,78	0,0
	Arefam	289.000	800,2	186.000	0,65	0,0
	Progedex	4.000	-	6.000	1,54	-
Dydrogesteron	Duphaston	2.022.000	-6,7	921.000	0,46	-0,1
Dienogest	Visanne	15.000	54,3	29.000	2,01	0,0
Lynestrenol	Orgametril	825.000	-9,6	140.000	0,17	0,0
Prasteron/Östrogen	Gynodian	171.000	-5,5	50.000	0,30	0,1
Norethisteron/Östrogen	Activelle	1.893.000	-9,1	551.000	0,29	0,0
	Estalis	159.000	-3,2	69.000	0,43	0,0
	Parapanol	32.000	-2,3	6.000	0,20	0,0
	Kliogest	10.000	-19,8	3.000	0,29	0,0
Dydrogesteron/Östrogen	Femoston	2.031.000	3,6	552.000	0,27	-0,1
Drospirenon/Östrogen	Angeliq	27.000	-11,6	19.000	0,70	0,0
Norethisteron/Östrogen	Trisequens	330.000	-11,2	84.000	0,25	0,0
	Parapanol	13.000	-0,8	3.000	0,21	-1,7
Dydrogesteron/Östrogen	Femoston	1.215.000	-3,3	332.000	0,27	0,0
Levonorgestrel/Östrogen	Femsevencombi	124.000	2,1	43.000	0,35	0,0
humanes Chorion-Gonadotropin	Pregnyl	241.000	19,2	77.000	0,32	3,7
hum. menopausales Gonadotropin	Menopur	15.000	-17,6	164.000	10,72	0,2
Follitropin alfa	Gonal-F	14.000	15,1	497.000	36,07	8,9
Follitropin beta	Puregon	17.000	-5,3	568.000	32,47	-0,6
Clomiphen	Clomiphen "Arcana"	425.000	0,3	80.000	0,19	0,0

Tab. 4.13.1: Verordnung von Geschlechtshormonen, 2014.

Fortsetzung umseitig.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Cyproteron	Androcur	221.000	-3,0	564.000	2,55	0,0
	Androcur Depot	2.000	-2,9	9.000	4,86	0,0
	Androdiane	1.000	-24,1	4.000	2,97	0,0
Cyproteron/Östrogen	Climen	357.000	-9,3	110.000	0,31	-0,5
	Midane	51.000	-21,4	11.000	0,21	-1,6
	Diane	16.000	-12,1	6.000	0,35	-0,6
	Minerva	8.000	24,9	2.000	0,25	-0,2
	Alisma	6.000	-4,4	1.000	0,21	0,1
	Bellgyn "Ratiopharm"	2.000	63,9	1.000	0,21	-1,1
Ulipristal	Esmya	100.000	10,5	635.000	6,36	0,0
Raloxifen	Evista	943.000	-16,4	1.001.000	1,06	-18,7
	Raloxifen "Teva"	22.000	-	16.000	0,69	-
Summe		**51.481.000**	**-10,3**	**13.123.000**	**0,25**	**4,6**

Tab. 4.13.2: Verordnung von Geschlechtshormonen, 2014, Fortsetzung.

Menopaus. GT. = Menopausales Gonadotropin

Einsparpotential

Zur Berechnung des Einsparpotential bei Geschlechtshormonen wurden die günstigsten Generika bei Cyproteron und Raloxifen (siehe auch Kapitel: „Knochen“) herangezogen.
Alternativ wurde eine Berechnung unter Berücksichtigung des ASVG erstellt, wonach Arzneimittel zur Empfängnisverhütung und Arzneimittel zur medizinischen Vorbereitung einer assistierten Reproduktion von der Erstattung ausgenommen sind; in dieser Berechnung wurden zudem Präparate zur Hormonersatztherapie durch die preisgünstigsten Vergleichssubstanzen ersetzt.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Cyproteron	131.000	441.000	32.000	24,39	Preisgünstigstes Präparat
Raloxifen	1.017.000	965.000	341.000	33,55	
Summe	**13.123.000**	**51.481.000**	**373.000**	**2,84**	

Tab. 4.13.3: Einsparpotential bei Geschlechtshormonen ohne Ersetzungen, 2014

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Levonorgestrel/Ethinylestradiol	1.000	9.000	1.000	100,00	Keine Erstattung
Desogestrel/Ethinylestradiol	2.000	6.000	2.000	100,00	
Gestodene/Ethinylestradiol	5.000	16.000	5.000	100,00	
Drospirenone/Ethinylestradiol	8.000	19.000	8.000	100,00	
Nomegestrol/Estradiol	6.000	15.000	6.000	100,00	
Chlormadinone/Ethinylestradiol	4.000	8.000	4.000	100,00	
Dienogest/Ethinylestradiol	15.000	40.000	15.000	100,00	
Östradiol	1.130.000	16.520.000	313.000	27,67	Preisgünstigstes Präparat (ohne Berücksichtigung der Galenik)
Medroxyprogesteron	32.000	197.000	7.000	21,15	
Progesteron	803.000	1.081.000	306.000	38,10	
Norethisteron	629.000	2.093.000	189.000	30,13	
Norethisteron/Östrogen	87.000	343.000	11.000	12,81	
humanes Chorion-Gonadotropin	77.000	241.000	77.000	100,00	Keine Erstattung
humanes menopausales Gonadotropin	164.000	15.000	164.000	100,00	
Follitropin alfa	497.000	14.000	497.000	100,00	
Follitropin beta	568.000	17.000	568.000	100,00	
Cyproteron	131.000	441.000	32.000	24,39	Preisgünstigstes Präparat
Raloxifen	1.017.000	965.000	341.000	33,55	
Summe	**13.123.000**	**51.481.000**	**2.582.000**	**19,68**	

Tab. 4.13.4: Einsparpotential bei Geschlechtshormonen mit Ersetzungen, 2014

Referenzen

1. Anonym: Belara: Neue Pille mit Beauty-Effekt, abgerufen von www.pressetext.com/news/20060622020 am 19.9.2014
2. Arzneitelegramm: Thromboembolierisiko Drospirenon-haltiger Kontrazeptiva, a-t 11/09
3. Arzneitelegramm: Sickness sells: Pharmamarketing setzt auf veränderte Wahrnehmung von Krankheit a-t 07/02
4. Arzneitelegramm: Jungbrunnen Testosteron? a-t 02/04
5. Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G.Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2007 May 19;369(9574):1703-10.
6. Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators, Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1543-51.
7. Bird ST, Delaney JA, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG., Drospirenone and non-fatal venous thromboembolism: is there a risk difference by dosage of ethinyl-estradiol? J Thromb Haemost. 2013 Jun;11(6):1059-68.
8. Botzenhardt S, Toni I, Rascher W, Neubert A., Venous thromboembolism in adolescents associated with fourth-generation oral contraceptives. Klin Padiatr. 2013 Sep;225(5):268-76.
9. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, Sanjuan A, Martinez de Osaba MJ, Casals E et al: Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. Maturitas 34, 2002: 161-168.
10. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR (1995): Estrogen replacement therapy and fractures in older Women. Ann Intern Med 122: 9-16.
11. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, Cauley JA, Aragaki AK, Stefanick ML, Lane DS, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Chen C, Qi L, Yasmeen S, Newcomb PA, Prentice RL.,Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. J Natl Cancer Inst. 2013 Apr 17;105(8):526-35.
12. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, Manson IE, Stefanick ML, Ockene I, Sarto GE, Iohnson KC, Wactawski—Wende I, Ravdin PM, Schenken R, Hendrix SL, Rajkovic A, Rohan TE, Yasmeen S, Prentice RL; WHI Investigators (2010): Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. JAMA 304: 1684-1692.
13. Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F; WHO International Agency for Research on Cancer (2005): Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. Lancet Oncol 6: 552-553.
14. Collaborative Study Group on the Desogestrel-containing Progesteron-only Pill (1998): A double blind study comparing the contraceptive eflicacy, acceptability and safety of two progesteron-only pills containing desogestrel 75 microgramsl day or levonorgestrel 30 microgram/day. Eur J Contracept Reprod Health Care 3: 169-178.
15. Creinin MD, Schlaff W, Archer DP, Wan L, Prezieres R, Thomas M, Rosenberg M, Higgins J (2006): Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 108: 1089-1097.
16. Cunningham GR.Andropause or male menopause? Rationale for testosterone replacement therapy in older men with low testosterone levels. Endocr Pract. 2013 Sep-Oct;19(5):847-52.
17. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-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: 344-354.
18. Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q; Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD004143.
19. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, Agrwal N, Elamin MB, Gallegos-Orozco JF, Wang AT, Erwin PJ, Bhasin S, Montori VM Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis.J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;95(6)
20. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, D'Amico R, Bassi C, Basevi V, Marata AM, Magrini N, Maestri E., Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD008536.
21. Gompel A, Plu-Bureau G: Is the decrease in breast cancer incidence related to a decrease in postmenopausal hormone therapy? Ann N Y Acad Sci 2010, 1205: 268-276.
22. Grodstein F, Manson IE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MI (2000): A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 133: 933-1001.
23. Gronich N, Lavi I, Rennert G: Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. CMAJ 2011; 183: E1319—1325.
24. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, Chlebowski RT, Gass M, LaCroix A, Manson IE, Prentice RL, Rossouw I, Stefanick ML; WHI Investigators: Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 2008; 299: 1036-1045.
25. Jick SS, Hernandez RK., 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. 2011 Apr 21; 342: d2151
26. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C: Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. Lancet 1995; 346: 1589-1593.
27. Kemmeren IM, Algra A, Grobbee DE: Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. Brit Med J 2001; 323: 1-9.
28. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson IE, Aragaki AK, Iohnson KC, Martin L, Margolis KL, Stefanick ML, Brzyski R, Curb ID, Howard BV, Lewis CE, Wactawski-Wende J; WHI Investigators: Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. JAMA 2011; 305: 1305-1314.
29. Lagro-Janssen T, W Rosser WW, van Weel C: Breast cancer and hormone-replacement therapy: up to general practice to pick up the pieces, The Lancet, Volume 362, Issue 9382, 9 Aug 2003
30. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Stockton LL, Schulz KF., Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception.Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;4:CD003552.
31. Lidegaard Q, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E: Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011; 25;343: d6423.
32. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A., Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;7:CD004143.

33. Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement in the Million Women Study. Lancet 362, 2003: 419-427.
34. Modelska K, Cummings S: Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:16-23.
35. World Anti Doping Agency (WADA): The World Anti-Code THE 2014 PROHIBITED LIST INTERNATIONAL STANDARD Version 2.0 (revised 2014 version), abgerufen von https://www.wada-ama.org.
36. NAMS Advisory Panel: Amended report from the NAMS Advisory Panel on postmenopausal hormone therapy.Menopause 2003; 10: 6-12.
37. Nelson HD: Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment o fhot flashes: scientific review. JAMA 2004; 291: 1610-1620.
38. Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, Wiel-Masson D, Benedetto C, Verhoeven CH, Dieben TO: Efiicacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. Contraception 2005; 71: 176-182.
39. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R: Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the rennin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1816-1821.
40. Olié V, Canonico M, Scarabin PY: Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. Curr Opin Hematol 2010; 17: 457-463.
41. Pines A.: Male menopause: is it a real clinical syndrome? Climacteric. 2011 Feb;14(1):15-7.
42. Pharma-Brief Nr.1 Jan/Feb.2008, BUKO Pharma-Kampagne, ISSN 1618-4572, abgerufen von www.bukopharma.de am 22.9.2014
43. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ Edwards BK, Berry DA: The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med 2007; 356: 1670-1674.
44. Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study: Further analysis of mortality in oral contraceptive users. Lancet 1981: Mar 7; 1(8219) 541-546.
45. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ, Aronson N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer. 2002 Jul 15;95(2):361-76
46. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group: Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Lancet 2003; 362: 428-432.
47. Schubert M, Minnemann T, Hubler D, Rouskova D, Christoph A, Oettel M, Ernst M, Mellinger U, Krone W, Jockenhövel F: Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5429-5434.
48. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M, MacRae KD: Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Brit Med J 1996; 312: 83-88.
49. Statistik Austria: Bevölkerungsstruktur, abgerufen von www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/bevoelkerungs-struktu /bevoelkerung_nach_alter_geschlecht /023468.html, am 22.9.2014
50. Tang M-X, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, Andrews H: Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. Lancet 1996; 348; 429-432.
51. Theodoraki A, Bouloux PM. Testosterone therapy in men, Menopause Int. 2009 Jun;15(2):87-92
52. Tiefer L, Female Sexual Dysfunction: A Case Study of Disease Mongering and Activist Resistance PLoS Med. Apr 2006; 3(4): e178.
53. Tricotel A, Raguideau F, Collin C, Zureik M., Estimate of venous thromboembolism and related-deaths attributable to the use of combined oral contraceptives in france. PLoS One. 2014 Apr 21;9(4):e93792.
54. Van der Spuy ZM, le Roux PA.: Cyproterone acetate for hirsutism. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD001125.
55. de Villiers TJ, Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy, Climacteric 2013;16:203–204
56. Zielonke N, Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich, Herausgegeben von Statistik Austria, Wien 2014
57. arznei-telegramm: AIDA und YASMINELLE - Jenapharm und Schering verstoßen gezielt gegen das Heilmittelwerbegesetz, a-t 2006; 37:93
58. Arzneitelegramm: Update: Thromembolierisiko unter Drospirenon-Pillen, a-t 2011;42: 109
59. Arzneitelegramm: Cyproteronazetat in Frankreich vom Markt – was nun? a-t 2013; 44: 23-4
60. Arzneitelegramm: Thromembolie: Kontrazeptiva der 3. und 4. Generation seltener verordnet (..), a-t 2015; 46: 41-42

4.13.2. Systemische Corticosteroide

Die therapeutische Wirkung von systemischen Glucocorticoiden beruht hauptsächlich auf der Hemmung des Immunsystems; die Substanzen werden zur Entzündungshemmung und Immunsuppression eingesetzt[7]. Da die Dosierung für diese Indikationen über der Cushing-Schwelle liegt, soll diese Therapie aber nur über eine möglichst kurze Zeit durchgeführt werden. Glucocorticoide eignen sich demnach zur Akuttherapie (z.B. bei schweren allergischen Reaktionen, im Rahmen einer Polychemotherapie), zur Induktionstherapie (rheumatische Erkrankungen, immunsuppressive Therapie) oder unterstützend zu einer Basistherapie (z.B. exazerbiertes Asthma bronchiale). In niedriger Dosierung können niederpotente Substanzen (Hydrocortison) auch in der Substitutionstherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison, adrenogenitales Syndrom, Sheehan-Syndrom) verwendet werden.

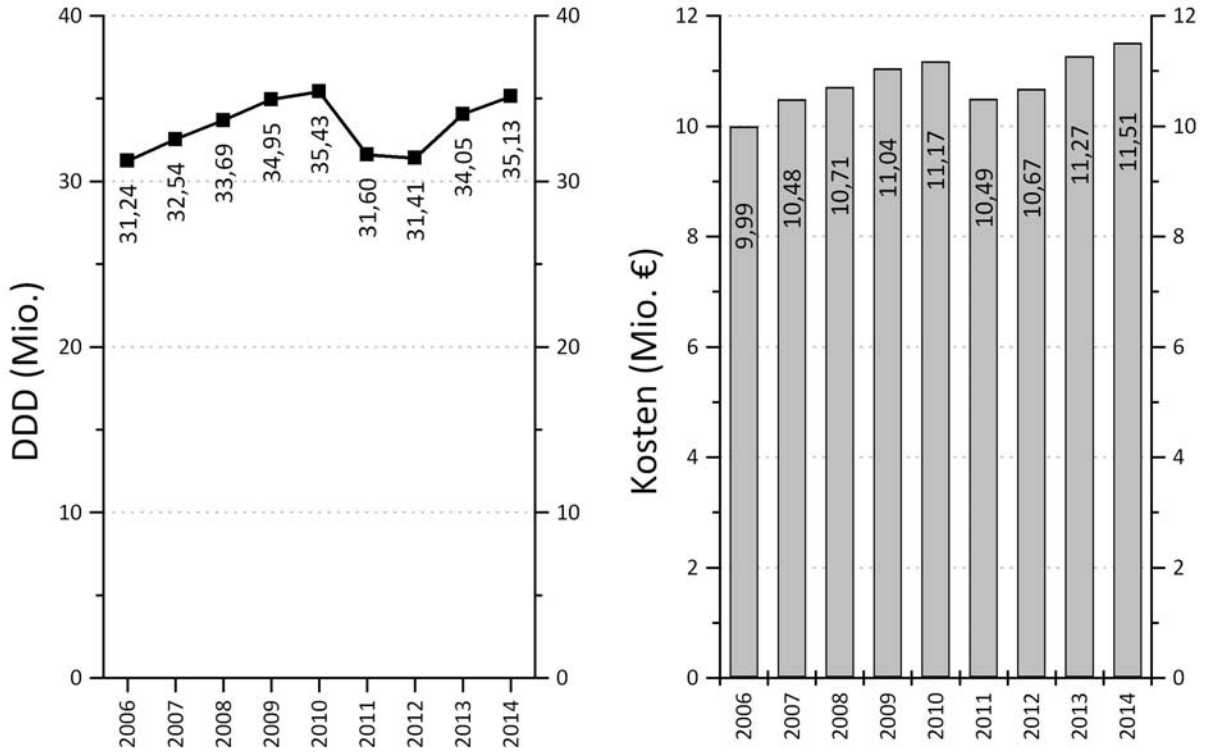

Abb. 4.13.2: Kosten und Verordnungen von systemischen Glucocortikoiden.

Die Einteilung der Glucocorticoide kann nach ihrer Chemie (fluoriert/nicht fluoriert), ihrer Wirkstärke (Klassen 1-4 nach Nieder) und ihrer Wirkdauer (kurz/mittel/lang/Depot) erfolgen[7]. Die Anwendung, Substanzwahl und Dosierung erfolgt jedoch typischerweise einem vorgegebenen Behandlungsschema (Guideline) für die jeweilige Grunderkrankung.
Die meistverordnete Substanz Prednisolon eignet sich in der Induktionstherapie oder bei Exazerbation von Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, rheumatische Systemerkrankungen wie SLE, Kollagenosen, Systemvaskulitiden etc.), bei exazerbiertem Asthma, COPD und Pseudokrupp[4], in der Dermatologie und bei zahlreichen Indikationen in Onkologie und Hämatologie. Methylprednisolon ist schwächer wirksam und entsprechend bei weniger dramatischen Verläufen der oben genannten Erkrankungen geeignet.
Die Anwendung von Depotpräparaten zur intramuskulären Injektion wird aufgrund zusätzlicher Nebenwirkungen zunehmend kritisch gesehen[3]; eine Ausnahme stellt die intraartikuläre Applikation bei der seltenen aktivierten Arthritis dar[1].

Die potente und langwirksame Substanz Dexamethason eignet sich außerhalb von Krankenanstalten insbesondere zur Akuttherapie schwerer allergischer Reaktionen und Asthmaanfällen, aber auch als Basis-Antiemese in der zytostatischen Chemotherapie.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Aldosteron	Astonin-H	390.000	4,0	108.000	0,28	9,1
Betamethason	Diprophos	3.530.000	4,2	1.094.000	0,31	0,0
	Celestan Biphase	3.332.000	11,2	1.267.000	0,38	0,3
	Solu-Celestan	98.000	-0,1	93.000	0,96	0,1
	Betnesol	93.000	-8,4	58.000	0,62	2,2
Dexamethason	Fortecortin	3.442.000	6,2	1.461.000	0,42	-0,2
	Dexabene	560.000	6,8	231.000	0,41	0,0
	Dexamethason "Hafslund Nycomed"	224.000	0,6	92.000	0,41	0,0
	Infectodexakrupp	8.000	289,6	19.000	2,31	9,5
Methylprednisolon	Urbason	5.018.000	2,0	1.735.000	0,35	-0,2
	Metasol	329.000	320,9	47.000	0,14	-11,3
	Solu-Medrol	226.000	47,3	148.000	0,65	-0,1
Prednisolon	Aprednislon	8.228.000	5,9	920.000	0,11	1,0
	Prednisolon "Nycomed"	5.384.000	5,1	563.000	0,10	1,0
	Solu-Dacortin	671.000	-29,4	406.000	0,60	5,5
	Rectopred	601.000	-48,5	171.000	0,29	-1,0
	Prednisolon "Agepha"	79.000	18,1	13.000	0,16	0,0
	Prednisolut	47.000	-	31.000	0,66	-
Prednison	Lodotra	5.000	4,6	14.000	3,03	-6,9
Triamcinolon	Volon	2.012.000	-1,1	2.026.000	1,01	0,0
	Solu-Volon	209.000	-2,3	240.000	1,14	-0,2
Hydrocortison	Hydrocortone	645.000	4,6	767.000	1,19	0,0
Summe		**35.131.000**	**3,2**	**11.505.000**	**0,33**	**-1,1**

Tab. 4.13.5: Verordnung von systemischen Glucocorticoiden, 2014

Referenzen

1. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G: Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev 2005, 19(2):CD005328
2. Mygind N, Laursen LC, Dahl M: Systemic corticosteroid treatment for seasonal allergic rhinitis: a common but poorly documented therapy. Allergy 1996; 55; 11-15.
3. Nasser SMS, Ewan PW: Depot corticosteroid treatment for hay fever causing avascular necrosis of both hips. BMI 2001; 322: l589-1591.
4. Russell K. Wiebe N, Saenz A, Ausejo SM, Iohnson D, Hartling L, Klassen TP: Glucocorticoids for croup. Cochrane Database Syst Rev 2004(1):CD001955.
5. Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. Ann N Y Acad Sci. 2004 Jun; 1024: 124-37.
6. Katzung B, Masters S, Trevor A: Basic and Clinical Pharmacology, 11th Edition, McGraw Hill Professional, 2009; ISBN 0071604065
7. Brunton L (Editor): Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition, McGraw-Hill, 2006, ISBN 0-07-142280-3
8. Aktories K, Förstermann U, Hofmann P, Starke K: Pharmakologie und Toxikologie, Urban & Fischer Verlag, 11. Aufl, ISBN 9783437425226

4.13.3. Schilddrüse

Aufgrund seiner Geografie ist Österreich als Alpenland ein Jodmangelgebiet. Aus diesem Grund wird seit 1963 nach Schweizer Vorbild dem Speisesalz 10mg/kg Kaliumjodid beigemengt[1] (im Gesetz wird Kaliumjodid gefordert, tatsächlich wird Kaliumjodat zugesetzt). Nur dieses „Vollsalz" darf als Speisesalz vertrieben werden oder zur Herstellung von Backwaren verwendet werden. In der Schweiz war diese Zwangsjodinierung bereits 1922 eingeführt worden, es kam damals zu einem drastischen Rückgang von Kretinismus sowie zu einem ebenso drastischen Rückgang der Schilddrüsengrößen bei Volksschulkindern. Die Zwangsjodinierung wurde bereits in den 1960er-Jahren als eine der effektivsten je in der Schweiz durchgeführten medizinischen Maßnahmen angesehen[6,10]. Im Jahre 1990 wurde – wiederum nach Erfahrungen aus der Schweiz – die Menge des zugesetzten Jods auf 15-20mg/kg erhöht[2]. Damit ist die Versorgung der Bevölkerung mit Jod weitgehend gesichert[7], es wird kaum Kaliumjodid zur Kropfprophylaxe verordnet – und wenn, dann über Privatrezept, da die Kosten der Präparate unter der Rezeptgebühr liegen.

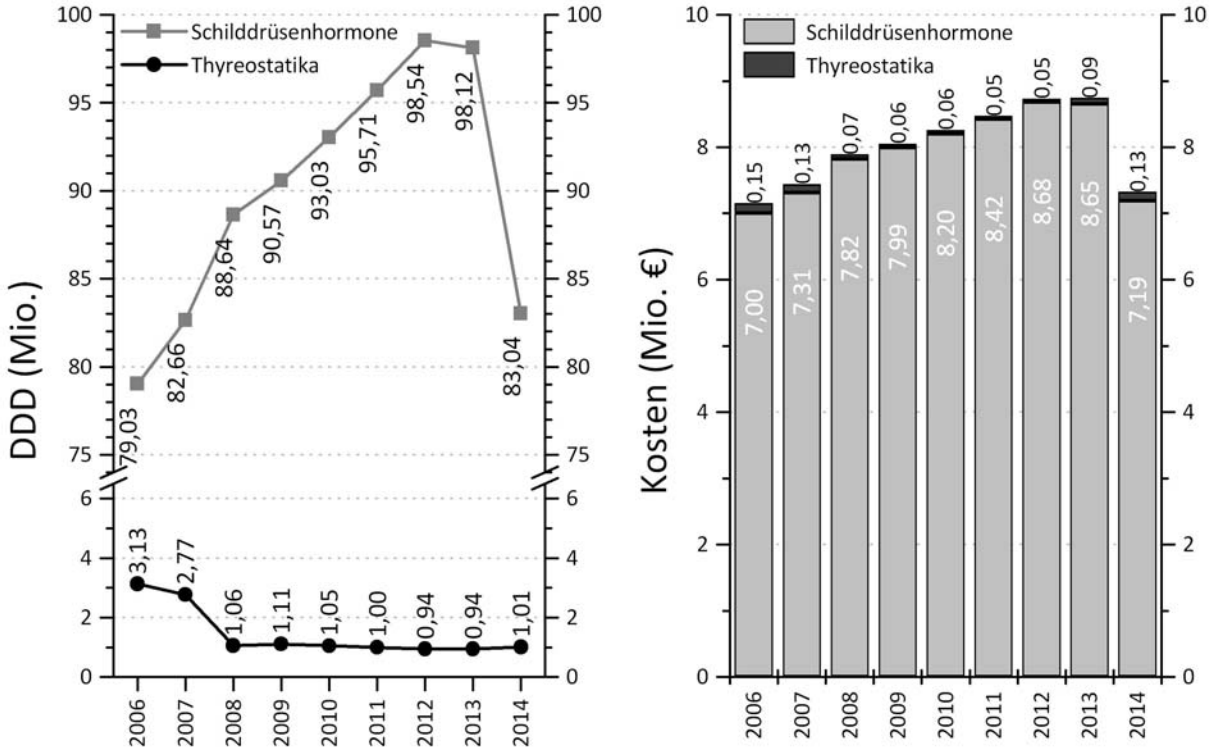

Abb. 4.13.3: Kosten und Verordnungen von Schilddrüsenpräparaten

Die verordnungsstärkste Gruppe der Schilddrüsenpräparate sind die Schilddrüsenhormone, wobei etwa 85% auf Tetrajodthyronin (Levothyroxin, T_4) entfallen, das die erste Wahl in Therapie mit Schilddrüsenhormonen darstellt[5,8]. Kombinationspräparate mit Trijodthyronin (Liothyronin, T_3) bringen keinen Vorteil[4,9]. Aufgrund der geringen DDD-Kosten der T_4-Präparate und der gestiegenen Rezeptgebühr nehmen die Verordnungen auf Kosten das Hauptverbandes ab.

Thyreostatika, die sich zur Therapie von manifester Hyperthyreose und dem Mb. Basedow eignen, spielen mengenmäßig nur eine untergeordnete Rolle; die Anwendung dieser Präparate ist mit zahlreichen, mitunter schweren Nebenwirkungen verbunden[11,12].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Levothyroxin/Jodid	Jodthyrox	565.000	-1,2	80.000	0,14	0,0
Levothyroxin	Euthyrox	40.330.000	-23,1	3.415.000	0,08	-3,1
	Thyrex	37.092.000	-7,3	3.300.000	0,09	-0,8
Levothyroxin/ Liothyronin	Combithyrex	2.789.000	2,3	232.000	0,08	0,2
	Novothyral	2.259.000	-4,6	164.000	0,07	0,0
Propylthiouracil	Prothiucil	131.000	78,8	93.000	0,71	4,8
Thiamazol	Thiamazol "Sandoz"	862.000	1,5	35.000	0,04	0,0
Natriumperchlorat	Irenat	20.000	4,3	7.000	0,35	0,0
Jodid	Jodid "Merck"	34.000	24,6	1.000	0,03	-0,2
Summe		**84.086.000**	**-15,1**	**7.328.000**	**0,09**	**-1,2**

Tab. 4.13.6: Verordnungen von Schilddrüsentherapeutika, 2014.

Einsparpotential

Die Kalkulation des Einsparpotentials bei Schilddrüsenpräparaten basiert auf Wahl der preisgünstigsten Schilddrüsenhormon-Präparaten.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Levothyroxin	6.716.000	77.423.000	522.000	7,77	Preisgünstigstes Präparat
Levothyroxin/ Liothyronin	396.000	5.048.000	9.000	2,33	
Summe	**7.328.000**	**84.086.000**	**531.000**	**7,25**	

Tab. 4.13.7: Einsparpotential bei Schilddrüsenpräparaten

Referenzen

1. Bundesgesetzblatt für die Republik Österreich, 30. Stück, 30.5.1963: 112. Bundesgesetz: Verkehr mit Speisesalz, abgerufen von www.ris.gv.at
2. Bundesgesetzblatt für die Republik Österreich, 126. Stück, 12.6.1990: 288. Bundesgesetz: Änderung des Bundesgesetzes für den Verkehr mit Speisesalz, abgerufen von www.ris.gv.at
3. Burrnan K et al.: The FDA revises requirements for levothyroxine products. Thyroid 2008; 18: 487-490.
4. Grozinsky-Glasbcrg S, et al.: Thyroxine/triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: Meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2692- 2699.
5. Gärtner R, Reincke M: Substitution von Schilddrüsenhormonen. Internist 2008; 49: 538-544.
6. Hess SY, Zimmermann MB, Torresani T, Burgi H, Hurrell RF: Monitoring the adequacy of salt iodization in Switzerland: a national study of school children and Pregnant women. Eur I Clin Nutr 2001; 55: 162-166.
7. Lind R Kumnig G, Heinisch M, Igere C, Mikosch P, Gallowitsch HI et al: Iodine Supplementation in Austria: Methods and results. Thyroid 2002; 12: 903-907.
8. Schäftler A: Substitutionstherapie (…) an Schilddrüse und Nebenschilddrüse. Dtsch Arztebl 2010; 107; 827-834.
9. Schumm-Draeger PM, Grünwald F): Aspekte der Kombinationstherapie. Dtsch Arztebl 2003; 100: C427-C428.
10. Hamperl H, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, 27. Auflage 1966, Springer-Verlag
11. Weissel M.: Propylthiouracil: clinical overview of its efficacy and its side effects more than 50 years after the introduction of its use in thyrostatic treatment. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2010 Feb;
12. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD003420

4.14. Dermatika

Die Gruppe der Dermatika umfasst Substanzen mit Hauptwirkung auf Haut und Schleimhäute. Der Großteil der Präparate wird topisch verabreicht; systemische Präparate werden als Antipsoriatrika, Aknetherapeutika und in der Therapie von Mykosen (Terbinafin) eingesetzt.
In der Dermatologie ist die magistrale Verschreibung weit verbreitet; diese Verordnungen scheinen in dem diesem Werk zugrunde liegenden Datensatz nicht auf.

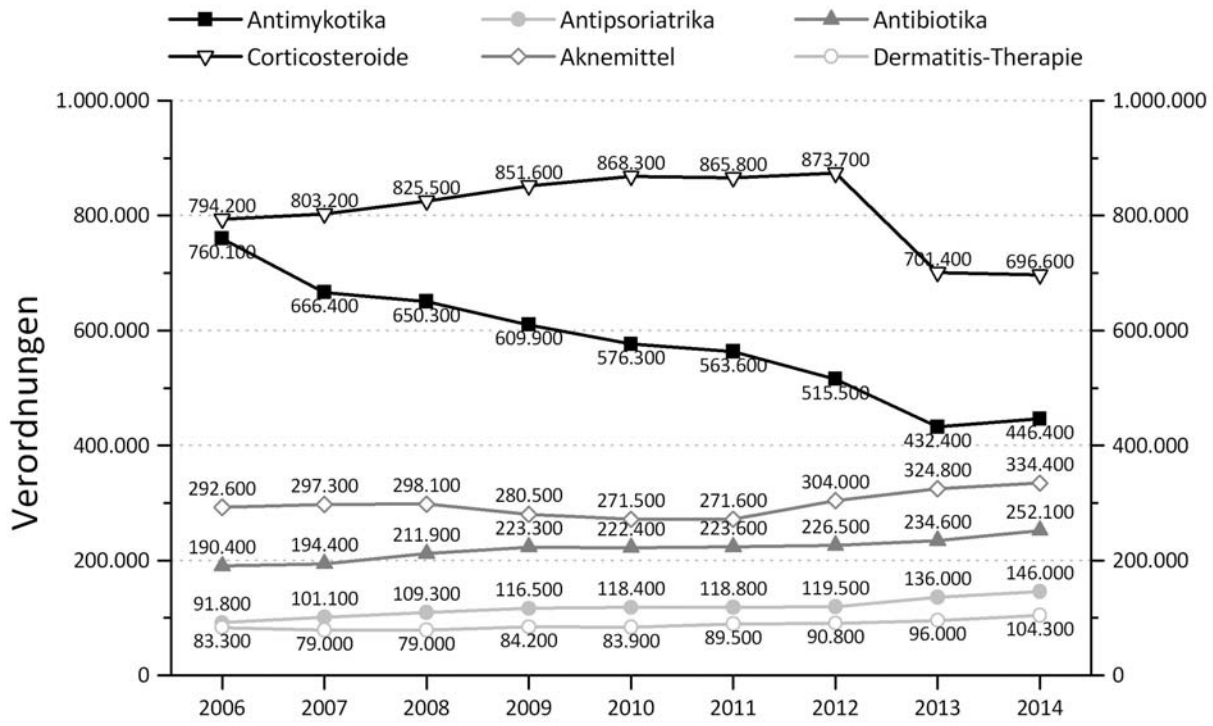

Abb. 4.14.1: Verordnungen (Packungen) von Dermatika nach ATC-2.

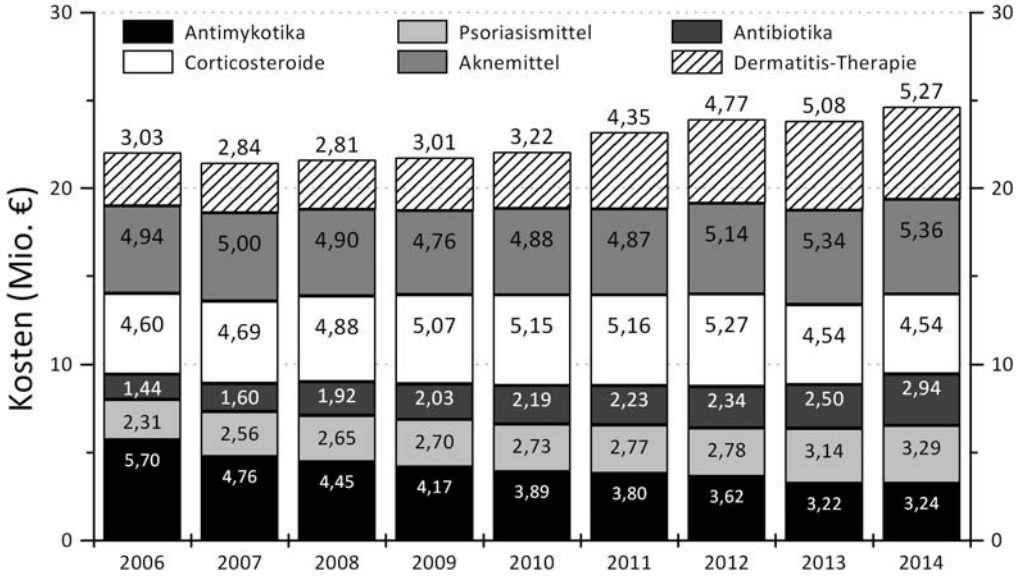

Abb. 4.14.2: Kosten von Dermatika nach ATC-2.

ATC		Verordnungen	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ Verordnung (€)	Veränd. zu 2013 (%)
D1	Antimykotika	446.000	3,23	3.236.000	7,25	-2,52
D2	Emollentia, Hautschutzmittel	32.000	25,38	142.000	4,48	8,29
D3	Wundbehandlung	60.000	-2,30	437.000	7,25	-1,40
D4	Antipruriginosa	29.000	4,89	105.000	3,65	1,73
D5	Antipsoriatrika	146.000	7,39	3.293.000	22,55	-2,23
D6	Antibiotika	252.000	7,46	2.939.000	11,66	9,46
D7	Corticosteroide	697.000	-0,68	4.541.000	6,52	0,70
D8	Antiseptika	255.000	5,78	1.751.000	6,86	3,55
D9	Verbände	2.000	-6,80	21.000	12,75	0,00
D10	Aknemittel	334.000	2,95	5.358.000	16,02	-2,48
D11	Andere Dermatika	337.000	3,80	7.956.000	23,63	0,50
D	Summe	**2.590.000**	**3,14**	**29.780.000**	**11,50**	**0,84**

Tab. 4.14.1: Kosten und Verordnungen (nach Packungen) von Dermatika nach ATC-2, 2006-2014.

4.14.1. Topische Antiinfektiva

Antimykotika

In der Gruppe der dermatologischen Antiinfektiva entfällt der größte Anteil auf topische Antimykotika. Das Wirkspektrum der Azol-Antimykotika umfasst fast alle humanpathogenen Pilze; entsprechend entfällt der Großteil der Verordnungen auf Azol-Antimykotika, einige dieser Substanzen sind in einigen Zubereitungen rezeptfrei verfügbar. Ciclopirox ist als Shampoo zur Therapie der seborrhoischen Dermatitis registriert und rezeptfrei.
Als systemisches Präparat ist Terbinafin Mittel der ersten Wahl in der Therapie der Onychomykosen[8,18] sowie bei Infektionen mit Dermatophyten, die Nebenwirkungen der Substanz sind umfangreich[3]; in topischer Zubereitung ist Terbinafin rezeptfrei. Die erst seit 2012 registrierten Kombinationspräparate mit Corticosteroiden erreichten trotz teilweise kritischer Beurteilung in kurzer Zeit hohe Verordnungszahlen[4,10,15].

Antibiotika

Die topische Therapie mit Antibiotika stellt ein überholtes Prinzip bei bakteriellen Infektionen der Haut dar: zu groß ist die Gefahr von Resistenzentwicklung und von Sensibilisierungen[3,27,29]. Die Verordnungszahlen sind niedrig, die meistverwendeten Substanzen sind Bacitracin, Sulfadiazin und Metronidazol. Fusidinsäure galt lange als wirksames Mittel bei Hautinfektionen mit Staphylococcus aureus, doch kam es zuletzt zu zunehmenden Resistenzentwicklungen[24]. Die Zulassung von Mupirocin (Bactroban) erstreckt sich auf die topische Behandlung von Sekundärinfektionen durch empfindliche Stämme von Staphylococcus aureus und Streptococcus pyogenes von traumatischen Läsionen, wie kleinen Verletzungen, genähten Wunden oder Abschürfungen (von bis zu 10 cm Länge oder einer Ausdehnung von 100 cm^2). Topisches Metronidazol eignet sich zur Therapie von entzündeten Papeln, Pusteln und Erythemen bei Rosacea[7].

Virostatika

Aciclovir ist als 5%ige Creme zur Lokalbehandlung von rezidivierenden Herpes simplex-Infektionen der Haut zugelassen[20,26], die Verordnungszahlen sind weiter rückläufig. Podophyllotoxin und Imiquimod eignen sich in der Therapie von Condylomata acuminata, wobei die Remissionsraten für beide Präparate in der Größenordnung von 50 bis etwa 75% liegen. Vergleichsstudien über beide Präparate existieren nicht, in einer Metaanalyse unterscheiden sich die Präparate nicht signifikant, allerdings zeigt Podophyllotoxin eine höhere Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen als Imiquimod[39], wobei die Cochrane Collaboration die Datenqualität als niedrig betrachtet[40]. Auch Veregen Salbe ist bei

Condylomata acuminata zugelassen; die Remissionsrate ist mit anderen Substanzen vergleichbar, die Therapie erfordert jedoch einen höheren Aufwand[41].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Terbinafin	Amykal	1.268.000	0,2	1.044.000	0,82	0,0
	Myconormin	372.000	-12,9	306.000	0,82	0,0
	Terbinafin "Genericon"	129.000	18,7	106.000	0,82	0,0
	Terbiderm	72.000	-5,7	59.000	0,82	0,0
	Terbinafin "Actavis"	41.000	4,5	34.000	0,83	0,1
	Terbinafin "Ratiopharm"	41.000	6,3	34.000	0,83	0,0
	Terbinafin "Stada"	25.000	-6,7	21.000	0,85	-1,8
Summe		**1.947.000**	**-1,8**	**1.604.000**	**0,82**	**0,0**

Tab. 4.14.2: Verordnungen von systemischen Antimykotika zur dermatologischen Anwendung

Freiname	Handelsname	Verordnungen	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ Verordnung (€)	Veränd. zu 2013 (%)
Fungizide für die topische Anwendung						
Nystatin	Mycostatin	30.000	4,27	164.000	5,39	-1,35
	Candio	10.000	5,80	34.000	3,40	0,00
Clotrimazol	Candibene	64.000	10,43	232.000	3,60	0,00
	Canesten	5.000	-15,63	32.000	5,93	1,96
Miconazol	Daktarin	7.000	2,27	31.000	4,60	-0,11
Econazol	Pevaryl	10.000	0,59	45.000	4,70	0,01
Isoconazol	Travogen	21.000	12,22	98.000	4,70	0,00
Tioconazol	Trosyd	1.000	-6,72	3.000	4,70	0,00
Ketoconazol	Fungoral	101.000	-0,36	503.000	4,98	-0,03
Fenticonazol	Lomexin Creme	5.000	7,58	23.000	4,40	0,00
Flutrimazol	Micetal	38.000	-4,13	183.000	4,81	-0,51
Imidazol/Corticosteroide	Travocort	46.000	11,80	141.000	3,05	0,00
	Pevisone	11.000	2,480	32.000	2,95	0,00
	Vobaderm	10.000	16,05	29.000	2,90	0,00
Ciclopirox	Stieprox	3.000	21,46	14.000	4,50	0,00
Terbinafin	Terbinafin	3.000	3,13	8.000	2,85	0,00
	Lamisil	1.000	-5,14	4.000	6,58	4,72
Naftifin	Exoderil	6.000	8,08	22.000	3,85	-0,80
Summe D01A		**374.000**	**4,27**	**1.633.000**	**4,37**	**-1,12**
Antibiotika für die topische Anwendung						
Bacitracin/Neomycin	Baneocin	83.000	7,86	167.000	2,00	-2,18
	Eucillin-B	7.000	7,28	14.000	2,10	0,09
Fusidinsäure	Fucidin	11.000	15,87	35.000	3,25	1,22
Gentamicin	Refobacin	17.000	1,43	72.000	4,15	-1,42
Mupirocin	Bactroban	3.000	3,12	30.000	9,76	0,85
Silber-Sulfadiazin	Flammazine	59.000	-0,06	355.000	5,99	0,18
Aciclovir	Zovirax	2.000	0,09	27.000	12,93	0,73
Podophyllotoxin	Condylox	17.000	7,99	292.000	17,70	0,00
Imiquimod	Aldara	15.000	-3,96	1.237.000	80,00	0,00
Sinecatechin	Veregen	1.000	-11,39	74.000	54,55	0,00
Metronidazol	Rozex	31.000	17,91	203.000	6,55	7,94
Ingenol-Mebutat	Picato	4.000	>1.000,00	419.000	106,66	-8,64
Summe D06		**252.000**	**7,46**	**2.939.000**	**11,66**	**9,46**

Tab. 4.14.3: Verordnung (Packungen) von topischen Antiinfektiva zur dermatologischen Anwendung.

4.14.2. Glucocorticoide (Corticosteroide)

Topische Glucocorticoide eignen sich in der symptomatischen Therapie von entzündlichen und proliferativen Hauterkrankungen, besonders bei autoimmunem Hintergrund. Besondere Bedeutung kommt der korrekten Indikationsstellung zu; unkritische Verordnung bzw. auch das Nichteinhalten der ärztlichen Anweisungen führen zu lokalen, aber auch zu systemischen Steroidnebenwirkungen[16]. Bei infektiösen dermatologischen Erkrankungen sind Glucocorticoide kontraindiziert. Basierend auf Wirkung, Nebenwirkungen und Indikationen bestehen mehrere Klassifikationssysteme, wobei das einfachste vierstufige System nach pharmakologischer Wirkung (das auch der ATC-Klassifikation zugrunde liegt) dargestellt ist[3,13]. Diese Einteilungen können jedoch bestenfalls als grobe Richtlinien zur Anwendung verstanden werden. Alle corticosteroidhaltigen Präparate sind apothekenpflichtig, die Klassen 1 und 2 können rezeptfrei abgegeben werden und scheinen deshalb in den Verordnungszahlen nur in geringen Mengen auf.

Klasse	Substanzen
Klasse 1 - schwach	Hydrocortison, Prednisolon
Klasse 2 - mittelstark	Fluocortin, Triamcinolon Dexamethason, Clobetason, Fluopredniden, Fluorandrenolon, Betamethason etc.
Klasse 3 - stark	Mometason, Methylprednisolon, Betamethason, Fluticasonpropionat, Fluocortolon etc
Klasse 4 - sehr stark	Diflucortolon, Clobetasol

Tab. 4.14.4: Übersicht über die Einstufung ausgewählter dermatologischer Glucocorticoide

Wie auch in der Anwendung systemischer Corticosteroide gilt, dass die Therapie zunächst mit starkwirksamen Präparaten eingeleitet (Induktion) und falls nötig mit schwachwirksamen Corticosteroiden oder auch nur mit Pflegeprodukten fortgesetzt werden soll. Alternativ kann eine diskontinuierliche Therapie mit einem starken Corticosteroid (z.B. 2x wöchentlich) und Emollentiatherapie als Basis erfolgen. Die Anwendung der einzelnen Präparate basiert auf Richtlinien der Fachgesellschaften, denen einzelne kleine, meist placebokontrollierte Studien zugrunde liegen. Direkte Vergleichsstudien unter den einzelnen Präparaten existieren nicht[28].
Die Anwendung von antibiotikahältigen Kombinationspräparaten wird zunehmend kritisch gesehen[4], der Anteil an den Verordnungen beträgt etwa 15%. Kombinationen mit Salizylsäure eignen sich in der Therapie von Hyper- und Parakeratosen.

Freiname	Handelsname	Verordnungen	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ Verordnung (€)	Veränd. zu 2013 (%)
Hydrocortison	Ekzemsalbe-F "Agepha"	1.000	9,55	2.000	2,85	0,00
Prednisolon	Kühlprednon	4.000	2,46	14.000	3,76	4,77
Clobetason	Emovate	1.000	-68,89	5.000	4,47	-4,29
Flupredniden	Decoderm	13.000	-1,87	71.000	5,65	-0,93
Triamcinolon	Volon-A	1.000	6,10	3.000	3,80	0,00
Betamethason	Diproderm	70.000	3,32	451.000	6,42	-0,03
	Betnovate	28.000	-8,82	171.000	6,04	1,10
	Diproforte	26.000	-2,89	160.000	6,24	0,58
Fluocortolon	Ultralan	2.000	-77,69	11.000	6,11	2,19
Diflucortolon	Nerisona	62.000	2,88	393.000	6,36	0,24
	Neriforte	26.000	5,28	173.000	6,70	-0,26
Mometason	Elocon	55.000	1,01	344.000	6,26	0,96
Methylprednisolon	Advantan	100.000	-1,44	589.000	5,88	0,80
Fluticason	Cutivate	3.000	-15,63	16.000	5,70	0,00
Clobetasol	Dermovate	62.000	-0,08	390.000	6,32	0,60
	Clarelux	33.000	6,33	334.000	10,00	0,00
	Clobex	10.000	11,16	222.000	22,75	0,00
Triamcinolon/AB	Aureocort	5.000	0,02	21.000	4,49	-0,69
Flupredniden/AB	Decoderm	24.000	-3,83	131.000	5,56	0,11
Betamethason/AB	Diprogenta	116.000	1,24	691.000	5,98	-1,15
Triamcinolon-Komb.	Volon-A	6.000	0,09	33.000	5,77	-1,56
Dexamethason-Komb.	Multodrin	8.000	9,77	33.000	3,89	0,76
Betamethason-Komb.	Diprosalic	44.000	-0,35	286.000	6,53	-1,79
Summe		**697.000**	**-0,68**	**4.541.000**	**6,52**	**0,70**

Tab. 4.14.5: Verordnung (Packungen) von topischen Glucocorticoiden, 2014

AB: Antibiotika, Komb.: Kombinationen

4.14.3. Topische Antipsoriatika

Psoriasis (Schuppenflechte) ist gekennzeichnet durch begrenzte (punktförmig bis handtellergroß) stark juckende Effloreszenzen an Prädilektionsstellen, meist im Bereich von Gelenken und an der Kopfhaut. Die Therapie erfolgt primär topisch, nur bei schweren therapieresistenten Formen systemisch (Immunsuppressiva, Biologicals). Die topische Therapie umfasst starke/sehr starke Glucocorticoide, Vitamin D_3-Analoga und Dithranol, unterstützt durch Emollentia (Salicylat, Urea) und Pflegeprodukte. Teer wird als Monotherapie nicht mehr empfohlen[5,12,21,22,23].

Ein weiteres Therapieprinzip stellt die PUVA dar: dabei handelt es sich um eine Phototherapie mit Psoralen (wird systemisch verabreicht) und schmalbandiger UV_B-Bestrahlung (308nm, 311nm), evtl. in Kombination mit Vit. D_3-Analoga, Dithranol, Retinoiden oder Acitretin. Das kurzwellige UV-Licht führt neben phototoxischen Reaktionen aber auch zu kanzerogenen Effekten im Tierexperiment[12,22].

Die Analoga des Calcitriols (Calcipotriol, Tacalcitol, Tazaroten) hemmen die der Psoriasis zugrunde liegende Immunreaktion etwa im vergleichbaren Ausmaß wie starkwirksame Glucocorticoide, eine sequentielle oder gleichzeitige Therapie mit beiden Wirkprinzipien zeigt die besten Erfolge. Das Kombinationspräparat Xamiol enthält Calcipotriol und Betamethason. Das Nebenwirkungsspektrum sind verschiedene vorübergehende Hautreaktionen, insbesondere Reaktionen an der Applikationsstelle, die von Juckreiz, Erythem, Photosensibilität bis zu Überempfindlichkeitsreaktionen und Beeinflussung des Kalziumhaushalts reichen (Hyperkalziämie, Hyperkalziurie). Die Anwendung von Calcipotriol im Gesichtsbereich ist kontraindizert, als Alternative eignet sich Tacalcitol[22]. An systemischen Präparaten stehen Psoralen (Bestandteil der PUVA) und Acitretin zur Verfügung. Bei Acitretin handelt es sich um ein Derivat der Vitamin A-Säure. Es eignet sich als Kombinationspartner in der PUVA, die Monotherapie ist unzureichend wirksam. Die Substanz ist teratogen[2].

Freiname	Handelsname	Verordnungen	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ Verordnung (€)	Veränd. zu 2013 (%)
Teer	Inotyol	63.000	123,88	282.000	4,47	3,83
Calcipotriol	Psorcutan	34.000	-14,41	1.227.000	35,84	5,57
Tacalcitol	Curatoderm	14.000	20,10	499.000	36,16	-0,10
Calcipotriol-Komb.	Daivobet	27.000	-	1.040.000	38,95	3,06
Summe		**138.000**	**7,23**	**3.049.000**	**22,13**	**3,53**

Tab. 4.14.6: Verordnung (Packungen) von topischen Antipsoriatrika

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Acitretin	Keracutan	88.000	>1.000,0	96.000	1,09	-7,9
	Neotigason	83.000	-36,1	130.000	1,55	-44,8
Summe		**224.000**	**19,3**	**244.000**	**1,09**	**-47,5**

Tab. 4.14.7: Verordnung (DDD) von systemischen Antipsoriatrika

4.14.4. Topische Immunsuppressiva

Die topischen Immunsuppressiva Tacrolimus und Pimecrolimus werden in der Therapie des atopischen Ekzems im Kindes- und Erwachsenenalter angewandt, Tacrolimus 0,1% ist dabei effektiver als Pimecrolimus[34]. Als Nebenwirkungen treten lokale Hautreizungen und Infektionen (Varizella zoster, Herpes simplex etc.) auf, die von Lymphadenopathie begleitet sein können; bei Kleinkindern können auch systemische Infektionen auftreten. Unter der Therapie mit Tacrolimus können Tumoren (Lymphome, solide Tumoren, Hauttumoren) auftreten, weshalb die Indikation besonders sorgfältig gestellt werden muss und die Therapie in der geringstmöglichen Dosis über die kürzest mögliche Zeit durchgeführt werden soll, eine engmaschige Kontrolle ist erforderlich; diesbezüglich ist eine Sicherheitswarnung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) ergangen.[33,36]. Für Pimecrolimus wurde eine kanzerogene Wirkung beim Versuchstier beschrieben, weshalb die Substanz mit derselben Vorsicht wie Tacrolimus verordnet werden muss[33,35,37].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Tacrolimus	Protopic	1.261.000	11,4	2.104.000	1,67	0,3
Pimecrolimus	Elidel	350.000	4,9	1.418.000	4,05	0,1
Alitretinoin	Toctino	136.000	-7,4	1.746.000	12,87	2,2
Summe		**1.747.000**	**8,3**	**5.268.000**	**3,01**	**-4,2**

Tab. 4.14.8: Verordnung (DDD) von topischen Immunsuppressiva

4.14.5. Aknetherapie

Acne vulgaris ist die häufigste dermatologische Erkrankung. Sie manifestiert sich mit verschiedenen klinischen Bildern (Comedonen, Papeln, Pusteln, bis zu schweren Formen: Acne nodosa, Acne conglobata) und in verschiedenen Lebensabschnitten, typischerweise aber im jugendlichen Alter von 15 bis 18 Jahren: 70-bis 95% aller Jugendlichen weisen Akne-Läsionen auf, betroffen sind insbesondere Gesichts- und oberer Stammbereich. auf. Bei der Mehrzahl der Patienten erfolgt nach der Pubertät eine spontane Rückbildung, davon bei 2 bis 7% mit erheblicher Narbenbildung. In 10% der Fälle persistiert die Erkrankung über das 25. Lebensjahr hinaus. Für die Aknetherapien sind Leitlinien (z.B. Deutschen Dermatologische Gesellschaft[11], American Acne and Roasacea Society[1]) etabliert. Tab. 4.14.9 gibt einen Überblick über die Pharmakotherapie der Acne vulgaris; alle Akneformen außer der Acne conglobata umfassen zusätzlich die mechanische Entfernung von Komedonen.

	Acne comedonica	Acne papulopustulosa (leichte Formen)	Acne papulopustulosa (schwere Formen)	Acne nodosa	Acne conglobata
1. Wahl	Top. Retinoid	BT evtl. in Kombination (BT oder top. AB)	BT-Kombination oder BT + top. AB oder Orales AB + BT	Orales AB + BT oder Azelainsäure	Orales AB+ BT oder Azelainsäure
Alternative	Azelainsäure	Azelainsäure evtl. in Kombination	Azelainsäure + BT oder Orales AB	Orales Isotretinoin	Orales Isotretinoin
Erhaltungs-Therapie	Top. Retinoid	Top. Retinoid	Top. Retinoid	Top. Retinoid + BPO	Top. Retinoid + BPO

Tab. 4.14.9: Pharmakotherapie der Acne vulgaris

Konsentierter Therapiealgorithmus der Deutschen Akne Leitlinien Gruppe[11]. A.: Akne, BT: Basistherapeutikum (top. Retinoid, Benzylperoxid), BPO: Benzylperoxid, AB: Antibiotikum; top: topisch

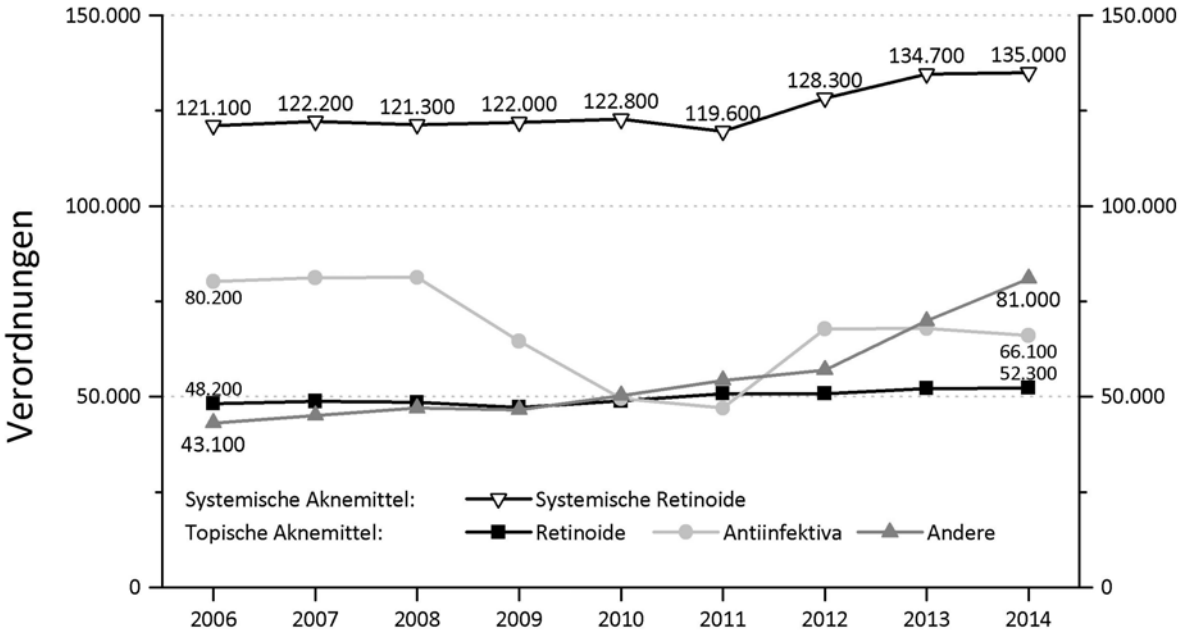

Abb. 4.14.2: Verordnungen (Packungen) von Aknetherapeutika.

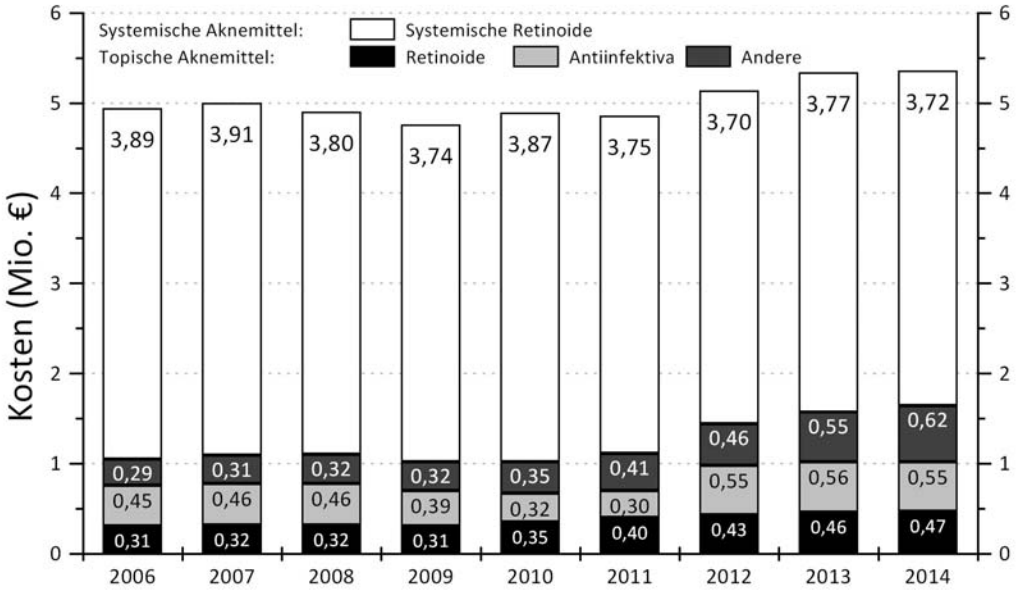

Abb. 4.14.3: Kosten von Akne-Therapeutika

Topische Aknetherapeutika

Retinoide sind Derivate des Vitamin A, an Substanzen sind Adapalen und Isotretinoin zugelassen. Beide Substanzen sind auch in der topischen Anwendung teratogen[25] und erfordern verlässliche Kontrazeption über die Dauer von mehreren Monaten nach Absetzen hinaus. Die Wirkung ist hauptsächlich keratolytisch, die Nebenwirkungen umfassen Pruritus und Hautrötungen[2,11,30-32]. Benzylperoxid (BPO) ist ein starkes Oxidationsmittel und wirkt keratolytisch sowie antibakteriell. Als Nebenwirkung treten Hautirritationen und (bei Aknepatienten selten) Sensibilisierungen, besonders bei höher konzentrierten Präparaten auf[11,31]. Da Benzylperoxid Isotretinoide inaktivieren kann[9], soll die gleichzeitige Anwendung vermieden werden, z.B. durch alternierende Gabe morgens und abends[11,14]. Azelainsäure ist eine natürliche alpha-Hydrocarbonsäure mit komedolytischer Wirkung nach mehrmonatiger Anwendung. Die Substanz eignet sich insbesondere als Alternative zu Retinoiden für Frauen (Kinderwunsch, Schwangerschaft, Stillzeit)[2,11]. Topische Antibiotika (Erythromycin, Clindamycin) eignen sich in der Kombinationstherapie bei schwereren Akneformen[2,11,14,29], auch fixe Kombinationspräparate mit Isotretinoin stehen zur Verfügung (Isotrexin Gel). Die Kombination mit anderen Aknemittel verhindert dabei die Resistenzentwicklung. Azol-Antimykotika haben in den Richtlinien keinen Stellenwert[2,11].

Systemische Aknetherapie

Die systemische Therapie der Akne umfasst zunächst orale Antibiotika; als erste Wahl gelten Tetrazykline (Doxycyclin, evtl. Minocyclin). Auch Makrolide und Clindamycin wurden in Studien untersucht, wobei sich keine Überlegenheit gegenüber Doxycyclin zeigte. Die Anwendung von Chinolonen wird nicht empfohlen[11]. Die systemischen Antibiotika werden im Kapitel 4.5.1 behandelt.

Nur bei Versagen der Therapie der 1. Wahl bei schweren Akneformen ist die Anwendung von oralen Retinoiden empfohlen und zugelassen. Zu beachten ist das teratogene Potential der Substanzen, die umfangreiche Sicherheitsmaßnahmen bei der Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bedingt (unter anderem ist eine gesicherte doppelte Empfängnisverhütung vorgeschrieben). Die Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert, eine entsprechende Sicherheitsinformation durch das BASG ist ergangen[38]. Die Nebenwirkungen sind umfangreich und umfassen psychische Störungen (Depressionen,

Aggressivität, Suizidversuche), Augenleiden, entzündliche Darmerkrankungen und Muskelerkrankungen (Myalgien bis Rhabdomyolyse), die gleichzeitige Anwendung von oralen Tetrazyklinen kann zu Hirndrucksteigerung (benigne intrakranielle Hypertension) führen und ist daher kontraindiziert[31,32], Laborkontrollen (Leberwerte, Blutbild) in bestimmten Zeitabständen sind obligat. Im Jahr 2014 wurde deutlich mehr orales Isotretinoin verordnet wie topische Aknepräparate, dies steht im Widerspruch zu den Empfehlungen der Fachgesellschaften.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Isotretinoin	Ciscutan	2.154.000	-1,2	3.660.000	1,70	0,20
	Isotretinoin "Ratiopharm"	33.000	-19,8	59.000	1,78	0,4
Summe		**2.187.000**	**-1,5**	**3.718.000**	**1,70**	**0,20**

Tab. 4.14.10: Kosten und Verordnungen (DDD) von systemischen Aknetherapeutika, 2014

Freiname	Handelsname	Verordnungen	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ Verordnung (€)	Veränd. zu 2013 (%)
Teer	Aknichthol	2.000	-5,47	9.000	3,85	0,00
Adapalen	Differin	32.000	-7,73	308.000	9,65	5,91
Isotretinoin	Isotrex	12.000	-6,28	77.000	6,60	0,00
Isotretinoin-Komb	Isotrexin	9.000	-	83.000	9,75	0,00
Benzoylperoxid	Benzaknen	24.000	608,08	125.000	5,27	3,59
	Acne Cordes	11.000	-29,74	69.000	6,10	0,00
Clindamycin	Dalacin	41.000	-1,48	273.000	6,60	0,00
	Zindaclin	23.000	-	264.000	11,60	0,00
Erythromycin	Eryaknen	2.000	-90,03	8.000	4,50	0,00
Azelainsäure	Skinoren	44.000	114,25	416.000	9,52	0,03
Summe		**199.000**	**4,90**	**1.639.000**	**8,22**	**-0,37**

Tab. 4.14.11: Kosten und Verordnungen (Packungen) von topischen Aknetherapeutika, 2014

4.14.6. Weitere Dermatika

Tab. 4.14.12 enthält, gemäß ATC sortiert, weitere Dermatika zur topischen Anwendung: Emollentia und Protektiva, Mittel zur Wundbehandlung, Mittel gegen Juckreiz, Antiseptika, Desinfektionsmittel und Verbände.

Freiname	Handelsname	Verordnungen	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ Verordnung	Veränd. zu 2013 (%)
Emollentia und Protektiva (D02)						
Carbamid-Komb.	Calmurid	6.000	7,18	21.000	3,55	0,00
	Keratosis Widmer	7.000	182,24	43.000	6,07	9,75
	Optiderm	18.000	8,84	67.000	3,70	0,00
Summe		**32.000**	**25,38**	**142.000**	**4,48**	**8,29**
Behandlung von Wunden und Ulcera (D03)						
Diverse	Desitin	12.000	5,83	40.000	3,25	-4,20
	Leukichtan	2.000	-0,78	9.000	4,60	0,00
	Contractubex	1.000	-3,03	9.000	12,02	3,42
	Ichtholan	11.000	6,99	50.000	4,68	-2,43
Dexpanthenol	Bepanthen	10.000	1,23	60.000	6,09	-3,70
	Dexpanthenol "Ratiopharm"	1.000	54,84	9.000	6,04	7,88
	Pantothen	3.000	-16,58	15.000	4,55	1,80
Collagenase	Iruxolum Mono	19.000	-5,33	242.000	12,65	0,00
Summe		**60.000**	**-2,30**	**437.000**	**7,25**	**-1,40**
Mittel gegen Juckreiz (D04)						
Dimentiden	Fenistil	4.000	2,63	21.000	5,14	8,38
Diphenhydramin	Dermodrin	12.000	4,83	23.000	1,88	0,74
Lidocain	Xylocain	2.000	-0,87	14.000	7,55	0,00
Benzicain	Anaestherit	1.000	23,20	4.000	6,90	0,00
Andere	Tannosynt	10.000	7,27	42.000	4,30	-0,27
Summe		**29.000**	**4,89**	**105.000**	**3,65**	**1,73**
Antiseptika und Desinfektionsmittel (D08)						
Chlorhexidin	Vitawund	3.000	-2,11	19.000	6,14	3,86
Povidon-Jod	Betaisodona	121.000	5,39	683.000	5,64	6,67
Ocetenidin-Kombinationen	Octenisept	72.000	7,65	669.000	9,24	1,67
Silbernitrat	Ätzstäbchen R&H	2.000	-3,13	15.000	6,25	14,14
Andere	Skinsept	7.000	2,12	43.000	6,35	-9,59
Propanol-Kombinationen	Cutasept	1.000	20,04	6.000	11,15	7,45
	Isozid-H	47.000	5,15	298.000	6,39	1,08
	Kodan	1.000	20,14	8.000	6,61	-1,31
	Sterillium	1.000	3,22	7.000	9,58	6,64
Summe		**255.000**	**5,78**	**1.751.000**	**6,86**	**3,55**
Verbände (D09)						
Povidon-Jod	Betaisodona	2.000	-6,80	21.000	12,75	0,00
Summe		**2.000**	**-6,80**	**21.000**	**12,75**	**0,00**

Tab. 4.14.12: Verordnung (Packungen) von weiteren topischen Dermatika.

Referenzen

1. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, Levy M, Lucky A, Mancini AJ, Orlow SJ, Yan AC, Vaux KK, Webster G, Zaenglein AL, Thiboutot DM; American Acne and Rosacea Society: Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. . Pediatrics. 2013 May;131 Suppl 3: S163-86.
2. Dunn LK, Gaar LR, Yentzer BA, O'Neill JL, Feldman SR. J: Acitretin in dermatology: a review. Drugs Dermatol. 2011 Jul;10(7):772-82.
3. Aktories K et. al (Herausgeber) Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: 9. Auflage, Oktober 2004, Urban & Fischer Verlag/Elsevier ISBN-10: 3437425218
4. Arzneitelegramm: Topische Antimykotikum-kortikoid-Kombinationen bei Hautmykosen? Korrespondenz a-t 2012; 43: 12-3
5. Bailey EE, Ference EH, Alikhan A, Hession MT, Armstrong AW. Combination treatments for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. Arch Dermatol. 2012 Apr;148(4):511-22.
6. Bewley A; Dermatology Working Group Expert consensus: time for a change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. Br J Dermatol. 2008 May;158(5):917-20.
7. Conde JF, Yelverton CB, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr, Feldman SR.: Managing rosacea: a review of the use of metronidazole alone and in combination with oral antibiotics J Drugs Dermatol. 2007 May;6(5):495-8
8. Darkes MJ, Scott LJ, Goa KL.: Terbinafine: a review of its use in onychomycosis in adults. m J Clin Dermatol. 2003;4(1):39-65.
9. Del Rosso JQ, Pillai R, Moore R.: Absence of Degradation of Tretinoin When Benzoyl Peroxide is Combined with an Optimized Formulation of Tretinoin Gel (0.05%). J Clin Aesthet Dermatol. 2010 Oct;3(10):26-8.
10. Deutsche Dermatologische Gesellschaft und Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft: Tinea der freien Haut, Stand Okt. 2008; abgerufen von www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-002.html
11. Deutsche Dermatologische Gesellschaft: Behandlung der Akne, 2010; abgerufen von www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/ 013-017l_S2k_Behandlung_der_Akne_2011-10-Korrektur.pdf
12. Deutsche Dermatologische Gesellschaft: Behandlung der Psoriasis. S3-Leitlinie, 2013; abgerufen von www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/ 013-001l_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01.pdf
13. Deutsche Dermatologische Gesellschaft: Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden – Therapeutischer Index. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2004; 2: 629–634.
14. Fluhr JW, Degitz K.: Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Mar;8 Suppl 1: S24-30.
15. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M.Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. Mycoses. 2008 Sep;51 Suppl 4:2-15.
16. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol. 2006 Jan;54(1):1-15
17. Lehmann P, Ochsendorf F: Acne. Hautarzt. 2013 Apr;64(4):234.
18. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft: Onychomykose 2015; abgerufen von www.dmykg.de/fileadmin/download/Leitlinien/Onychomykose.pdf
19. Nast A, Bayerl C, Borelli C, Degitz K, Dirschka T, Erdmann R, Fluhr J, Gieler U, Hartwig R, Meigel EM, Möller S, Ochsendorf F, Podda M, Rabe T, Rzany B, Sammain A, Schink S, Zouboulis CC, Gollnick H; German Society of Dermatology (DDG) and the Association of German Dermatologists (BVDD). S2k-guideline for therapy of acne. J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Jul;8 Suppl 2:s1-59.
20. Opstelten W, Eekhof J, Neven AK, Verheij T.: Treatment of herpes zoster. Can Fam Physician. 2008 Mar;54(3):373-7.
21. Zeichner JA, Lebwohl MG, Menter A, Bagel J, Del Rosso JQ, Elewski BE, Feldman SR, Kircik LH, Koo J, Gold LS, Tanghetti E; Optimizing topical therapies for treating psoriasis: a consensus conference. Psoriasis Process of Care Consensus Panel. Cutis. 2010 Sep;86(3 Suppl):5-31;
22. Oquendo M, Abramovits W, Morrell P.: Topical vitamin D analogs available to treat psoriasis. Skinmed. 2012 Nov-Dec;10(6):356-60.
23. Patel RV, Lebwohl M.: In the clinic. Psoriasis. Ann Intern Med. 2011 Aug 2;155(3):ITC2-1–ICT2-15;
24. Schöfer H, Simonsen L.: Fusidic acid in dermatology: an updated review. Eur J Dermatol. 2010 Jan-Feb;20(1):6-15.
25. Shapiro S, Heremans A, Mays DA, Martin AL, Hernandez-Medina M, Lanes S.: Use of topical tretinoin and the development of noncutaneous adverse events: evidence from a systematic review of the literature. J Am Acad Dermatol. 2011 Dec;65(6):1194-201.
26. Spruance SL, Kriesel JD.: Treatment of herpes simplex labialis. Herpes. 2002 Dec;9(3):64-9.
27. Sunderkötter C, Herrmann M, Jappe U.: J Dtsch Dermatol Ges. 2006 Jan;4(1):10-27. Antimicrobial therapy in dermatology.
28. Tadicherla S, Ross K, Shenefelt PD, Fenske NA. Topical corticosteroids in dermatology. J Drugs Dermatol. 2009 Dec;8(1 (2004)
29. Thaçi D, Schöfer H.: Topical antibiotics in skin infections,Hautarzt. 2005 Apr;56(4):381-94.
30. Titus S, Hodge J.: Diagnosis and treatment of acne. Am Fam Physician. 2012 Oct 15;86(8):734-40.
31. Tripathi SV, Gustafson CJ, Huang KE, Feldman SR. Side effects of common acne treatments. Expert Opin Drug Saf. 2013 Jan;12(1):39-51.
32. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S: Acne vulgaris. Lancet. 2012 Jan 28;379(9813):361-72.
33. Eric Wooltorton: Eczema drugs tacrolimus (Protopic) and pimecrolimus (Elidel): cancer concerns, Health and Drug Alerts, CMAJ. 2005 Apr 26; 172(9): 1179–1180. PMCID: PMC557066
34. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 1;(7):CD009864.
35. Margolis DJ, Abuabara K, Hoffstad OJ, Wan J, Raimondo D, Bilker WB. Association Between Malignancy and Topical Use of Pimecrolimus. JAMA Dermatol. 2015 Jun;151(6):594-9.
36. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Wichtige Empfehlungen zur richtigen Anwendung von PROTOPIC (Tacrolimus) Salbe zur Minimierung von Risiken, 16.5.2012
37. arznei-telegramm: Pimecrolimus bei atopischem Ekzem, a-t 2002; 33:112, 117
38. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Sicherheitsinformation zur Anwendung von Isotretinoin, erstellt am: 04.01.2015, abgerufen von www.basg.at
39. Grillo-Ardila CF, Angel-Müller E, Salazar-Diaz LC, Gaitán HG, Ruiz-Parra AI, Lethaby A.: Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 1;(11):CD010389.
40. Yan J, Chen SL, Wang HN, Wu TX.: Meta-analysis of 5% imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. Dermatology. 2006;213(3):218-23.
41. Scheinfeld N: Update on the treatment of genital warts. Dermatol Online J. 2013 Jun 15;19(6):18559.

4.15. Urogenitalsystem

In diesem Kapitel werden die Gynäkologika (ATC: G01, G02) und Urologika (ATC: G04) behandelt. Die Geschlechtshormone (ATC: G03) werden im Kapitel 4.13 behandelt.

4.15.1. Gynäkologika

Zu den Gynäkologika zählen gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika (G01) und andere Gynäkologika (G02) wie Kontrazeptiva für den topischen Gebrauch (G02B; hauptsächlich „Hormonspiralen“), Substanzen zur Wehenhemmung, Substanzen zur Anwendung bei der Wöchnerin (z.B. Uterotonika) und weitere Substanzen, zu denen auch Mittel bei klimakterischen Beschwerden und weitere Antiseptika gehören, die nicht unter G01 eingeordnet sind. In den Abbildungen 4.15.1 und 4.15.2 sind gynäkologische Antiseptika und Antiinfektiva (G01), Prolactinhemmer (G02CB), Entzündungshemmer zur vaginalen Verabreichung (G02CC) sowie andere Gynäkologika (G02CX) dargestellt.

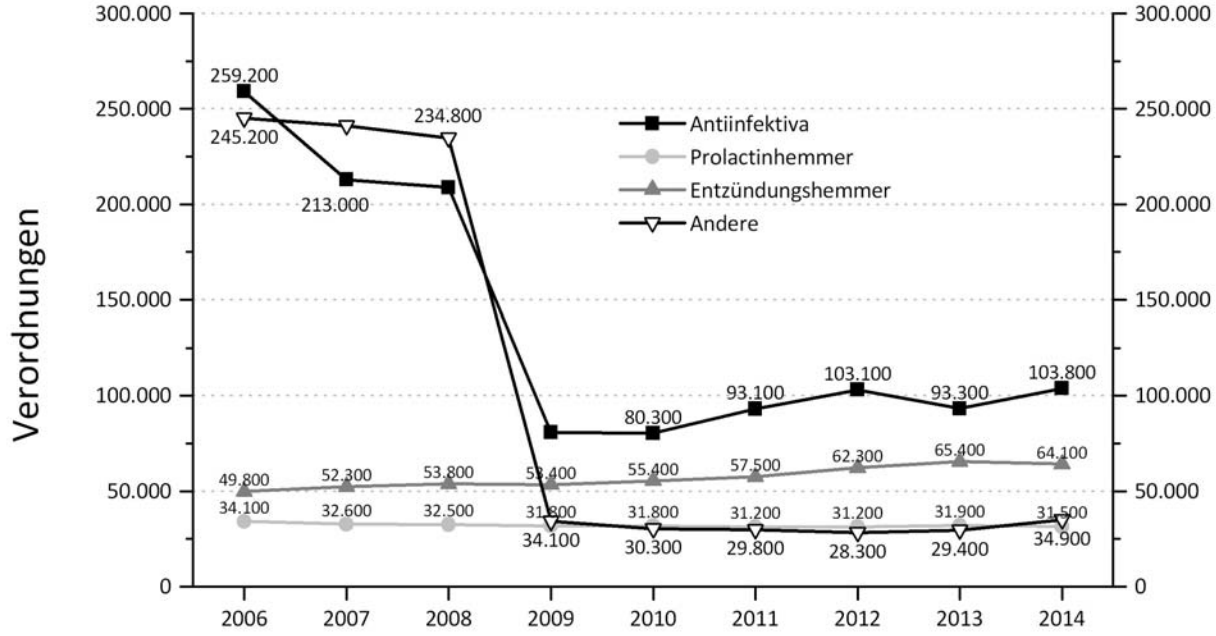

Abb. 4.15.1: Verordnungen (in Packungen) von Gynäkologika

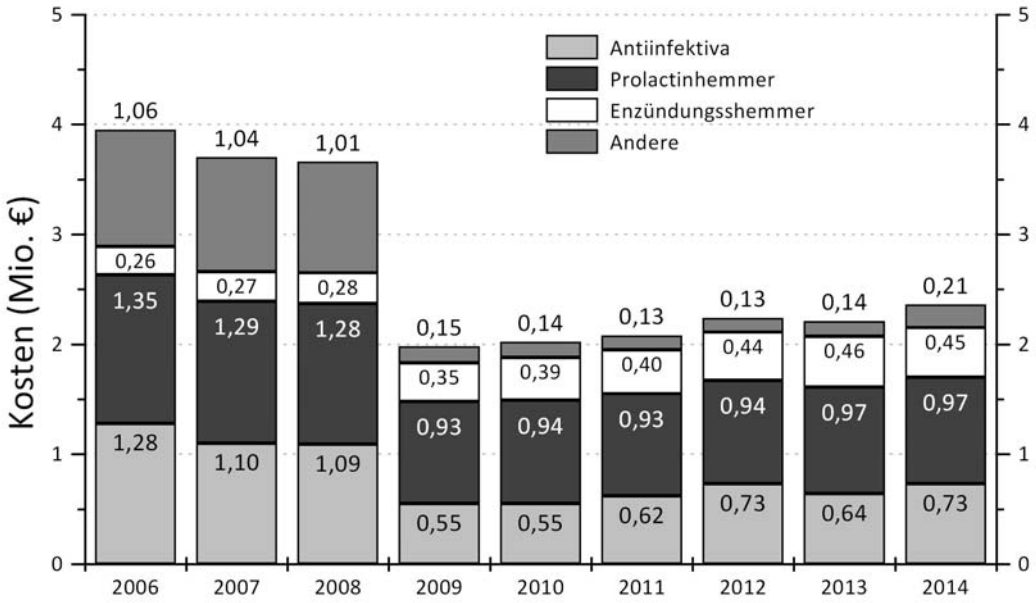

Abb. 4.15.2: Kosten von Gynäkologika

Antiinfektiva und Antiseptika

Gynäkologische Antiinfektiva eignen sich in der Therapie von gynäkologischen Infektionen wie Kolpitis, Vulvitis und Urethritis, wobei die Erkrankungen typischerweise gemeinsam auftreten. Die wichtigsten Erreger sind Candida, Trichomonas und verschiedene Bakterienspezies. Zur Behandlung von Candidainfektionen werden Azol-Antimykotika eingesetzt, von denen Clotrimazol als erste Wahl gilt. In der Therapie der Trichomoniasis, einer Geschlechtskrankheit, wird Metronidazol systemisch eingesetzt. Als einziges topisches Antibiotikum mit nennenswerten Verordnungen findet sich Clindamycin; auch bei topischer Applikation gelangen nennenswerte Anteile in die systemische Zirkulation, das Auftreten von pseudomembranöser Colitis wurde beschrieben. Mehrere Azolderivate sind für die vaginale Applikation verfügbar. PVP-Jod ist ein topisches Antiseptikum, es wird als Pinselung oder Spülung eingesetzt. Seit 2009 kann ein Teil der Präparate rezeptfrei abgegeben werden[2,3,6].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Tetrazyclin	Mysteclin	11.000	-2,4	6.000	0,54	0,0
Clindamycin	Dalacin	255.000	15,3	558.000	2,19	0,0
Dequalinium	Fluomizin	8.000	705,6	14.000	1,77	0,0
Clotrimazol	Candibene	98.000	7,2	54.000	0,55	0,0
	Canesten	16.000	-13,8	22.000	1,36	2,9
Econazol	Gyno-Pevaryl	41.000	0,4	37.000	0,90	0,6
Fenticonazol	Lomexin	18.000	10,9	12.000	0,65	0,0
PVP-Jod	Betaisodona	60.000	1,7	28.000	0,47	-2,7
Summe		**507.000**	**10,3**	**731.000**	**1,44**	**3,1**

Tab. 4.15.1: Verordnungen von gynäkologischen Antiinfektiva und Antiseptika

Weitere Gynäkologika

Das Mutterkornalkaloid (Ergot-Alkaloid) Methylergometrin wird eingesetzt bei Uterusblutungen (Wochenbettblutungen, mangelhafte Uterusinvolution, Blutung nach Abort). Bromocriptin und Cabergolin werden zur Hemmung der physiologischen Laktation nach Entbindung bzw. zur Unterdrückung der bereits bestehenden Laktation eingesetzt (z.B. nach Totgeburt oder bei medizinischer Kontraindikation des Stillens), aber auch zur Behandlung hyperprolaktinämischer Störungen. Die Langzeitanwendung von Mutterkornalkaloiden ist vom Risiko der Entwicklung von Fibrosen (Lunge, Herzklappen) behaftet[4,7,10,11].

Der Dopamin D_2-Agonist Quinagolid ist zugelassen zur Hemmung der Prolaktinsekretion bei Hyperprolaktinämie, z.B. durch Mikro- und Makroadenome der Hypophyse; die Substanz kann das Wachstum dieser Tumoren bei Langzeitanwendung verlangsamen[1].

Benzydamin ist ein topisches nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) mit leichter lokalanästhetischer und antibiotischer Wirkung. Es ist als Vaginallösung zur topischen Schmerztherapie bei vaginalen Entzündungen zugelassen, wobei Infektionen durch Bakterien, Pilzen oder Trichomonas stets einer spezifischen Therapie bedürfen.

Döderlein med enthält lebende Kulturen von Lactobacillus gasseri, einen Bestandteil der physiologischen Vaginalflora. Das Präparat wird zur Aufrechterhaltung und Wiederherstellung der Vaginalflora eingesetzt und soll Reinfektionen und Rezidiven entgegenwirken, die nach antimikrobieller vaginaler Therapie häufig auftreten[3,8,9].

Cimicifuga-Präparate sind zur Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden zugelassen, allerdings gibt es laut der Cochrane Collaboration keine Belege zur Wirksamkeit aus klinischen Studien[5].

Bei den topischen Kontrazeptiva Mirena, Jaydess und Nuvaring handelt es sich um Intrauterinpessare (Intra-Uterine Devices, IUD); laut ASVG sind diese Präparate von der Erstattung grundsätzlich ausgeschlossen (siehe Kap. 2.6). Die Arzneimittel zur hormonellen Kontrazeption werden im Kapitel „Geschlechtshormone zur systemischen Anwendung“ (4.13) behandelt.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Methylergometrin	Methergin	157.000	288,7	85.000	0,54	9,9
Levonorgestrel	Mirena*	491.000	22,3	39.000	0,08	0,0
	Jaydess*	8.000	-	1.000	0,13	-
Etonogestrel/Ethinylestradiol	Nuvaring*	3.000	75,0	2.000	0,64	3,7
Bromocriptin	Parlodel	54.000	-2,3	42.000	0,78	-0,3
Cabergolin	Dostinex	173.000	0,2	895.000	5,17	-0,1
Quinagolid	Norprolac	27.000	8,8	34.000	1,26	0,0
Benzydamin	Tantum Rosa	321.000	-2,0	449.000	1,40	0,0
Milchsäurebakterien	Döderlein Med	119.000	7,2	87.000	0,73	2,3
Mönchspfeffer	Agnucaston	11.000	23,3	3.000	0,23	6,0
	Agnofem	7.000	-20,7	1.000	0,16	1,6
Summe		**1.371.000**	**18,8**	**1.670.000**	**1,22**	**-12,3**

Tab. 4.15.2: Verordnung weiterer Gynäkologika, 2014

*: Intrauterinpessare (IUD)

Referenzen

1. Chanson P, Borson-Chazot F, Chabre O, Estour B. Drug treatment of hyperprolactinemia. Ann Endocrinol (Paris). 2007 Jun; 68(2-3): 113-7
2. Eckert LO.: Clinical practice. Acute vulvovaginitis. N Engl J Med. 2006 Sep 21; 355(12):1244-52.
3. Hainer BL, Gibson MV. Vaginitis. Am Fam Physician. 2011 Apr 1;83(7):807-15.
4. de Groot AN, van Dongen PW, Vree TB, Hekster YA, van Roosmalen J. Ergot alkaloids. Current status and review of clinical pharmacology and therapeutic use compared with other oxytocics in obstetrics and gynaecology. Drugs. 1998 Oct;56(4):523-35.
5. Leach MJ, Moore V.: Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD007244.
6. Mashburn, J., Vaginal Infections Update. Journal of Midwifery & Women's Health, 2012; 57: 629–634.
7. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyananjarassri K, Islam QM.Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD005456. Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour.
8. Reid G: Probiotic Lactobacilli for urogenital health in women J Clin Gastroenterol. 2008 Sep;42 Suppl 3 Pt 2:S234-6.
9. Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. World J Urol. 2006 Feb;24(1):28-32.
10. Webster J.: A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. Drug Saf. 1996 Apr;14(4):228-38.
11. Yaju Y, Kataoka Y, Eto H, Horiuchi S, Mori R.: Prophylactic interventions after delivery of placenta for reducing bleeding during the postnatal period. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 26;11:CD009328.

4.15.2. Urologika

Die Urologika umfassen Prostatamittel (ATC: G04C) sowie die Urologika im eigentlichen Sinn (ATC: G04B), wobei in letzterer Gruppe hauptsächlich Spasmolytika verordnet werden. Mittel bei erektiler Dysfunktion sind von der Erstattung durch die Krankenkassen ausgenommen; sie scheinen nur in geringen Verordnungszahlen auf.

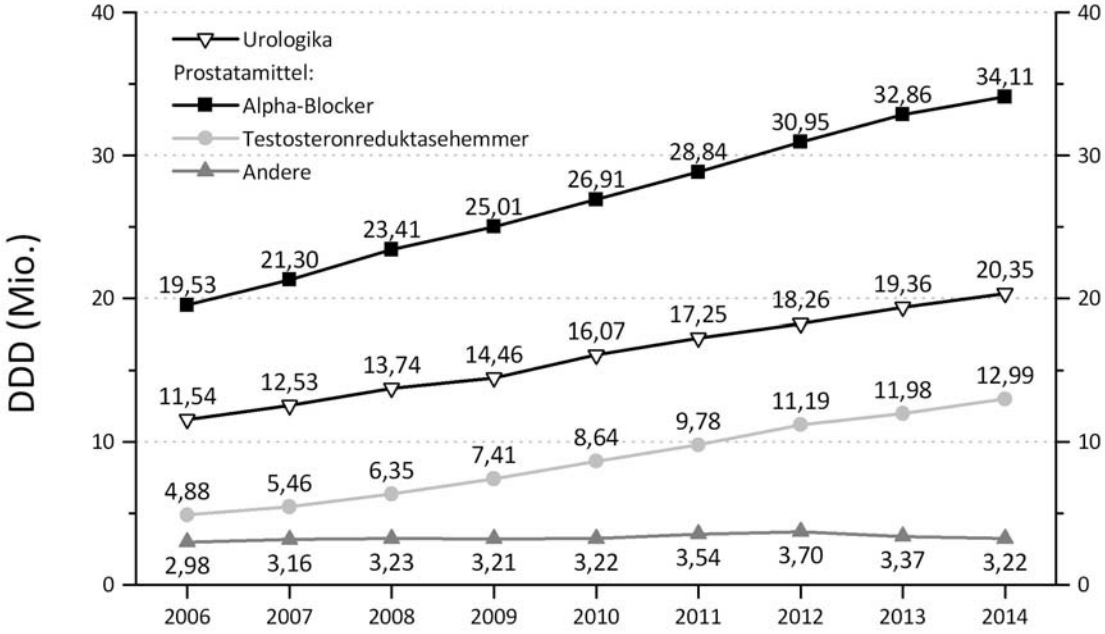

Abb. 4.15.3: Verordnungen von Urologika und Mitteln bei Prostatahyperplasie.

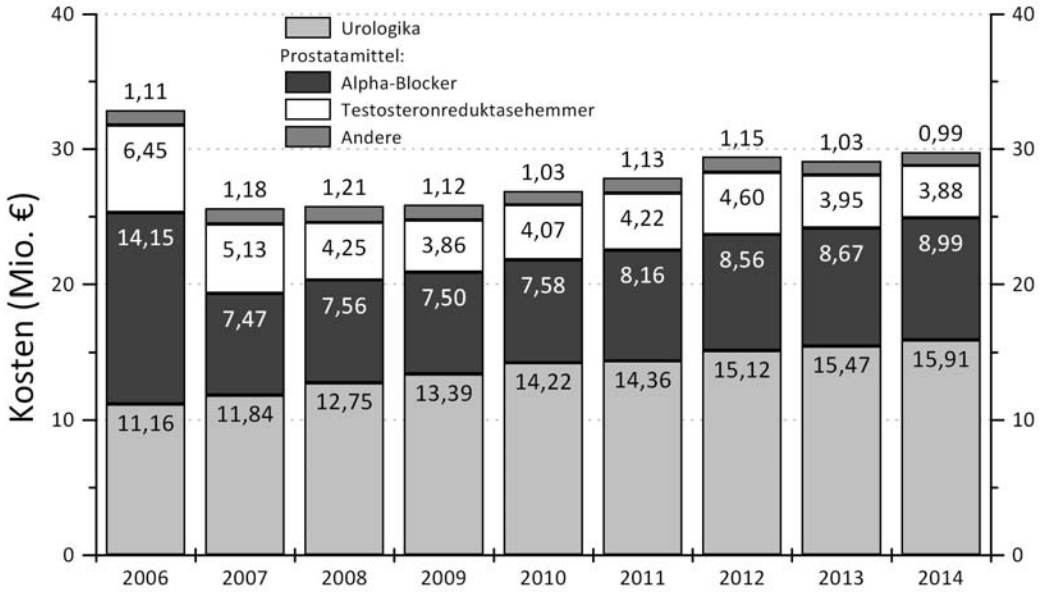

Abb. 4.15.4: Kosten bei Urologika und Mitteln bei Prostatahyperplasie.

Prostatamittel

Die Therapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH) erfolgt grundsätzlich konservativ[1,19]; Kontraindikationen gegenüber der konservativen Therapie sind rezidivierender Harnverhalt, rezidivierende Harnweginfektionen (HWI), konservativ nicht beherrschbare rezidivierende Makrohämaturien, Harnblasenkonkremente, Dilatation des oberen Harntraktes, eingeschränkte Nierenfunktion oder Niereninsuffizienz durch benigne Prostataobstruktion

(BPO) – in diesen Fällen liegt eine absolute Operationsindikation vor. Ziele der medikamentösen Therapie sind Symptomreduktion und Progressionsverhinderung.
Die Wirksamkeit eines Prostata-Medikaments muss gemäß den Empfehlungen der BPH-Konsensuskonferenz (Paris 2005) in randomisierten, doppelblinden Studien (RCT) im Vergleich zu Placebo oder Standardtherapie geprüft sein. Es sollten aus mehreren Studien Langzeituntersuchungen mit einer Nachsorge von mindestens 1 Jahr vorliegen[1].

Phytotherapie

Sägezahnpalmenextrakte (Serenoa repens) werden umfangreich verordnet. Weder in doppelter noch dreifacher Dosis zeigen diese Extrakte Verbesserungen des Harnflusses oder der Prostatagröße bei BPH[22,28,29]. Der Arzneimittelstatus dieser Präparate ist daher zu hinterfragen (BPH-Konsensuskonferenz[1]).

alpha-Adrenozeptorantagonisten (alpha-Blocker)

Alpha-Blocker senken den Tonus der Muskulatur des Blasenhalses; sie führen zur Symptomreduktion und Hemmung der symptomatischen Progression, ohne das Prostatavolumen zu reduzieren. Die Effizienz ist daher vom Prostatavolumen abhängig. Die verschiedenen Präparate unterscheiden sich in pharmakokinetischen Eigenschaften und in der Organselektivität, sind aber in adäquater Dosierung gleich effektiv und dadurch austauschbar, wenngleich sie sich in ihrem Nebenwirkungsspektrum geringfügig unterscheiden[1,5,7]. Alpha-Blockern wird eine schlechte kardiovaskuläre Verträglichkeit unterstellt, dabei wurden diese Substanzen ursprünglich als Antihypertensiva eingeführt – Doxazosin und Terazosin sind demnach auch im Kapitel Herz-Kreislauf (4.4) zu finden. In Anbetracht der Tatsache, dass arterielle Hypertonie und Prostatahyperplasie im selben Lebensalter auftreten, wären aus pharmakologischer Sicht das antihypertensive Potential dieser „Prostatamittel“ durchaus sinnvoll nutzbar; auf jeden Fall erfordert die Therapie mit Alpha-Blockern eine entsprechende Adaptation einer bestehenden antihypertensiven Therapie[30]. Alle Präparate sind langwirksam bzw. retardiert zubereitet und erlauben eine einmal tägliche Einnahme; Generika von Tamsulosin und Alfuzosin sind verfügbar, werden aber zurückhaltend verordnet. Eine stattliche Anzahl an Studien zu diesen Präparaten liegen vor, die Studiendesigns sind jedoch so unterschiedlich, dass ein Vergleich der Substanzen untereinander kaum möglich ist; lediglich für Doxazosin liegen Daten aus kontrollierten Langzeitstudien vor[10,13]; für Doxazosin und Tamsulosin liegen auch Langzeitdaten vor[5,7,14,25].

5-alpha-Reduktasehemmer

5-alpha-Reduktasehemmer hemmen die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron – dieses Hormon bewirkt das Wachstum der Prostata. Eine relevante Symptomreduktion tritt erst nach mehreren Monaten ein[1].
Finasterid ist in seiner Effektivität bezüglich der Kontrolle urologischer Symptome ineffizient, nur die Kombinationstherapie mit Doxazosin ist sowohl kurz- als auch längerfristig effektiver als die Monotherapie mit Doxazosin[1,4,10,13,23]. Die Nebenwirkungen von Finasterid umfassen jedoch erektile Dysfunktion, Libidoverlust und Ejakulationsstörungen, zeigen aber weniger kardiovaskuläre Nebenwirkungen als Doxazosin[4,10,13]. Dutasterid (gelber Bereich des EKO, RE2) zeigt im Vergleich zu Finasterid keine Unterschiede bezüglich Wirkung und Nebenwirkungen[17,20].

Inkontinenz

Für zwei Formen der Blaseninkontinenz stehen zugelassene Arzneimittel zur Verfügung: Anticholinergika zur symptomatischen Therapie einer Dranginkontinenz und überaktiven

Blase unabhängig von ihrer Genese sowie der Serotonin-Reuptake-Hemmer Duloxetin zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren Belastungsinkontinenz.

Anticholinergika bewirken über die kompetitive Hemmung muskarinerger Rezeptoren eine Verminderung der Kontraktilität des Musculus Detrusor Vesicae. Es kommt zu einer urodynamisch messbaren Abnahme des maximalen Detrusordruckes und einer Zunahme der funktionellen Blasenkapazität. Dies ist gefolgt von einer Besserung der Drangsymptomatik mit einer Verlängerung der Miktionsintervalle, Linderung des imperativen Harndranges sowie Verringerung der Inkontinenzepisoden. Die Reduktion der Detrusorkontraktilität geht mit der Gefahr der Restharnbildung einher, die mit Pollakisurie und Nykturie eine Drangsymptomatik imitieren kann. Restharnkontrollen unter anticholinerger Therapie sind daher empfehlenswert. Metaanalysen sind nicht nur aufgrund stark unterschiedlicher Studiendesigns, sondern auch aufgrund unterschiedlicher Krankheitsdefinitionen schwierig[2,9,16].

Trospium, Oxybutynin, Tolterodin und Solifenacin erweisen sich als etwa ähnlich effektiv in Bezug auf den Harndrang[6,8]; Fesoterodin verringert die Dranginkontinenz stärker als Tolterodin[31]. Oxybutynin zeigt negative Auswirkung auf kognitive Fähigkeiten bei älteren Patienten[18]. In einer Auswertung von 14 Studien an über 100.000 Patienten zeigte sich eine niedrige Compliance-Rate bei Anticholinergika: Nach 24 Monaten nahmen nur mehr 6-12% der Patienten das verordnete Anticholinergikum ein[26]

Systemische Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen verschlechtert die Inkontinenz[21]. Duloxetin kann die Lebensqualität von Patienten mit Stressinkontinenz verbessern, wenngleich über Langzeiteffekte keine Ergebnisse vorliegen; bei einem Drittel aller Patienten treten Nebenwirkungen auf (in erster Linie Übelkeit)[11,12,15]; die Charakteristiken und Verordnungszahlen werden im Kapitel „Antidepressiva“ behandelt.

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Duloxetin	Yentreve	28.000	-6,7	72.000	2,55	1,0
Citrat	Uralyt	241.000	0,6	140.000	0,58	0,0
Ätherische Öle	Rowatinex	30.000	-24,7	13.000	0,43	0,0
Oxybutynin	Ditropan	482.000	-13,2	484.000	1,01	0,0
	Oxybutynin "Hexal"	169.000	-15,9	151.000	0,89	0,0
	Detrusan	138.000	-11,3	119.000	0,86	-3,0
	Kentera	122.000	-11,2	169.000	1,39	0,0
	Oxybutynin "Ratiopharm"	54.000	-7,8	51.000	0,94	0,1
	Oxybutynin "Erwo"	37.000	-8,4	32.000	0,86	-1,2
Propiverin	Mictonorm	1.000	163,6	2.000	1,50	2,4
Tolterodin	Detrusitol	1.781.000	-16,8	1.165.000	0,65	-11,4
	Santizor	625.000	210,3	290.000	0,46	0,0
	Tolterodin "Easypharm"	141.000	100,7	60.000	0,43	0,4
	Tolterodin "Actavis"	141.000	73,2	61.000	0,44	-1,1
	Tolterodin "Ratiopharm"	129.000	66,3	56.000	0,44	-1,0
	Tolterodin "Pfizer"	21.000	22,2	11.000	0,52	3,5
	Tolterodin "Accord"	17.000	>1.000,0	7.000	0,40	-27,5
Solifenacin	Vesicare	3.137.000	18,9	3.690.000	1,18	-4,4
Trospium	Inkontan	4.692.000	3,4	3.096.000	0,66	0,0
	Urivesc	4.255.000	8,0	2.336.000	0,55	0,0
	Spasmolyt	4.060.000	-4,6	3.427.000	0,84	0,1
	Spasmo-Urgenin	57.000	0,6	25.000	0,43	5,8
Fesoterodin	Toviaz	2.000	-24,1	3.000	1,10	5,4
Mirabegron	Betmiga	73.000	>1.000,0	136.000	1,86	-8,1
Sildenafil	Viagra	2.000	-8,6	14.000	6,86	-4,8
	Sildenafil "1A Pharma"	2.000	855,7	3.000	1,49	-58,6
	Direktan	1.000	375,8	3.000	1,71	-12,6
	Sildenafil "Ratiopharm"	1.000	>1.000,0	2.000	1,86	-39,2
Tadalafil	Cialis	5.000	-1,4	34.000	7,47	1,1
Bakterienlysat	Uro-Vaxom	202.000	13,5	187.000	0,92	0,1
Alfuzosin	Xatral	1.606.000	9,1	323.000	0,20	-0,2
	Alfuzosin "Stada"	384.000	7,2	80.000	0,21	0,0
Tamsulosin	Alna Retard	10.236.000	-1,5	3.241.000	0,32	0,0
	Aglandin Retard	6.976.000	1,8	2.035.000	0,29	0,0
	Tamsu "Genericon"	4.246.000	10,2	892.000	0,21	0,0
	Tamsulosin "Ratiopharm"	2.503.000	7,9	509.000	0,20	0,0
	Tamsulosin "Stada"	1.768.000	18,7	330.000	0,19	-0,5
	Tamsulosin "Sandoz"	1.281.000	6,2	263.000	0,21	0,0
	Tamsulosin "Plus Pharma"	1.190.000	7,4	224.000	0,19	0,0
	Tamsulosin "Actavis"	1.100.000	7,8	226.000	0,21	0,0
	Tamsulosin "Hexal"	717.000	0,8	147.000	0,21	0,0
	Tamsulosin "Interpharm"	714.000	2,9	226.000	0,32	0,0
	Tamsulosin "Easypharm"	687.000	>1.000,0	125.000	0,18	-4,4
	Tamsulosin "Krka"	496.000	6,9	93.000	0,19	0,0
	Tamsulosin "Arcana"	246.000	-7,2	75.000	0,30	0,0
	Tamsulosin "Ranbaxy"	231.000	-3,5	45.000	0,19	0,0
Terazosin	Uroflo	420.000	2,5	117.000	0,28	0,3
Dutasterid/Tamsulosin	Duodart	77.000	-56,8	41.000	0,54	0,0
Finasterid	Finasterid "Genericon"	2.492.000	10,6	756.000	0,30	0,0
	Androfin	2.126.000	12,7	620.000	0,29	0,0
	Proscar	1.887.000	-0,7	590.000	0,31	0,0
	Finasterid "Ratiopharm"	1.316.000	26,3	358.000	0,27	-10,0
	Finasterid "Stada"	1.301.000	18,7	353.000	0,27	-0,1
	Finasterid "Actavis"	1.185.000	13,5	332.000	0,28	0,0
	Finasterid "Sandoz"	1.040.000	15,3	291.000	0,28	0,0
	Finasterid "Plus Pharma"	614.000	20,0	168.000	0,27	-0,2
	Finasterid "Interpharm"	480.000	-0,6	143.000	0,30	0,0
	Finasterid "G.L."	285.000	58,3	77.000	0,27	-0,1
	Finasterid "Ranbaxy"	121.000	1,3	33.000	0,28	0,0
Dutasterid	Avodart	144.000	-74,4	154.000	1,07	0,9
Sabalis serrulatae fructus	Prosta Urgenin	2.969.000	48,7	901.000	0,30	0,0
	Urogutt	253.000	-81,6	87.000	0,34	10,2
Summe		**71.742.000**	**5,4**	**29.759.000**	**0,41**	**-3,1**

Tab. 4.15.3: Verordnung von Urologika und Mitteln bei Prostatahyperplasie, 2014

Einsparpotential

Durch Verordnung der preisgünstigsten Generika lässt sich für das Jahr 2014 ein Einsparpotential von etwa 6,2 Mio. € für das Jahr 2014 errechnen;
Zur Berechnung des Einsparpotentials bei Prostatamitteln unter Berücksichtigung von Ersetzungen wurden die preisgünstigsten Substanzen der jeweiligen ATC-4 Gruppe herangezogen; so wurden Oxybutnin, Propiverin, Solifenacin, Trospium, Fesoterodin und Mirabegron durch Tolterodin ersetzt, ebenso Alfuzosin durch Tamsulosin und Dutasterid durch Finasterid. Im ASVG sind Mittel zur Ausübung des Geschlechtsverkehrs von der Erstattung ausgeschlossen, weshalb sie aus der Kalkulation genommen wurden; so lässt sich ein Einsparpotential von etwa 9,7 Mio. € berechnen.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Oxybutnin	1.006.000	1.002.000	74.000	7,37	Preisgünstigstes Präparat
Tolterodin	1.651.000	2.855.000	509.000	30,83	
Trospium	8.884.000	13.065.000	3.136.000	35,30	
Sildenafil	23.000	7.000	13.000	55,65	
Tamsulosin	8.429.000	32.391.000	2.289.000	27,16	
Finasterid	3.721.000	12.847.000	153.000	4,11	
Summe	**29.759.000**	**71.742.000**	**6.176.000**	**20,75**	

Tab. 4.15.4: Einsparpotential bei Protstatamitteln ohne Ersetzungen

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absolut	Relativ (%)	
Oxybutnin	1.006.000	1.002.000	313.000	31,17	Ersetzen durch Tolterodin
Propiverin	2.000	1.000	1.000	73,33	
Tolterodin	1.651.000	2.855.000	509.000	30,83	Preisgünstigstes Präparat
Solifenacin	3.690.000	3.137.000	2.435.000	66,00	Ersetzen durch Tolterodin
Trospium	8.884.000	13.065.000	3.658.000	41,18	
Fesoterodin	3.000	2.000	2.000	63,76	
Mirabegron	136.000	73.000	106.000	78,50	
Sildenafil	23.000	7.000	23.000	100,00	Keine Erstattung
Tadalafil	34.000	5.000	34.000	100,00	
Alfuzosin	402.000	1.990.000	24.000	6,02	Ersetzen durch
Tamsulosin	8.429.000	32.391.000	2.289.000	27,16	Preisgünstigstes Präparat
Terazosin	117.000	420.000	37.000	31,74	Ersetzen durch Tamsulosin
Finasterid	3.721.000	12.847.000	153.000	4,11	Preisgünstigstes Präparat
Dutasterid	154.000	144.000	114.000	73,83	Ersetzen durch Finasterid
Summe	**29.759.000**	**71.742.000**	**9.711.000**	**32,63**	

Tab. 4.15.5: Einsparpotential bei Protstatamitteln mit Ersetzungen

Referenzen

1. AWMF online - S2-Leitlinie Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und des Berufsverbands der Deutschen Urologen (BDU), abgerufen von www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-035.html am 17.9.2014
2. Alhasso AA, McKinlay I, Patrick K, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev- 2006; 41 CD003193.
3. Blake-James BT, Rashidian A, Ikeda Y, Emberton M: The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. BJU Int 2007; 99: 85-96.
4. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG: Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials- Urology 1996; 48: 398-405.
5. Chapple CR: Selective alpha1-adrenoceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia: rationale and clinical experience. Eur Urol 1996; 29: 129-144.
6. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, Ridder A; YM-905 Study Group: Randomized, double-blind placebo- and tolterodine - controlled trial of the once - daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. BJU Int. 2004; 93: 303-310.
7. Djavan B, Marberger M: A meta-analysis on the eflicacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. Eur Urol 1999; 36: 1—13.
8. Harvey M-A, Baker K, 'Wells GA: Tolterodine versus oxybutynin in the treatment of urge urinary incontinence: A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2003; 185: 56-61.
9. Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Morris A: Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 3: CD005429

10. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Iardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB and the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators: Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PRE-DICT) trial. Urology 2003; 61: 119-126.
11. Li J, Yang L, Pu C, Tang Y, Yun H, Han P. The role of duloxetine in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2013 Jun;45(3):679-86.
12. Mariappan P, Alhasso AA, Grant A, N'Dow JMO. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for stress urinary incontinence in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD004742.
13. McConnell ID, Roehrborn C, Chifautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley IP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KI, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DP, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith IA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group: The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benignprostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349: 2387-2398.
14. Milani S, Djavan B: Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest update on alpha-adrenoceptor antagonists. BJU Int 2005; 95 (Suppl 4), 1 29-36
15. Millard RJ, Moore K, Rencken R, Yalcin I, Bump RC; Duloxetine UI Study Group Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial., BJU Int. 2004 Feb;93(3):311-8.
16. Nabi G, Cody ID, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 4: CD003781.
17. Nickel IC, Gilling R Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS: Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). BJU Int 2011. 108: 388-394.
18. Pagoria D, O'Connor RC, Guralnick ML. Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients. Curr Urol Rep. 2011 Oct;12(5):351-7.
19. Planigan RC, Reda DJ, Wasson IH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC: 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. J Urol 1998; 160: 12-16. '
20. Roehrborn CG, Siami P, Barkin I, Damiao R, Major-Walker K, Nandy J, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group: The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the Combat study. Eur Urol 2010; 57: 123-131.
21. Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, Sainfort F, Kane RL.: Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: a systematic review. Ann Intern Med. 2012 Jun 19;156(12):861-74, W301-10.
22. Tacklind J, MacDonald R, Rutks J, Stanke JU, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD001423.
23. Tacklind J, Fink HA, MacDonald R, Rutks J, Wilt TJ. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD006015.
24. Thüroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus I, Humke I, Jonas U, Palmtag H, Tanagho EA (1998): Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. World I Urol 16 (supp1): S48-S61.
25. Tsujii T: Comparison of prazosin, terazosin and tamsulosin in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: a short-term open, randomized multicenter study. Int J Urol 2000, 7: 199-205.
26. Veenboer PW, Bosch JL.: Long-term adherence to antimuscarinic therapy in everyday practice: a systematic review. J Urol. 2014 Apr;191(4):1003-8.
27. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS. 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD007091.
28. arznei-telegramm: Erneute Negativstudie zu Sägepalmenfruchtextrakt bei Prostatahyperplasie, a-t 2011; 42:99
29. Mar CD: ACP Journal Club: review: Serenoa repens does not improve symptom scale scores in benign prostatic hyperplasia. Ann Intern Med. 2013 Apr 16;158(8):JC10.
30. de Mey C: Cardiovascular effects of alpha-blockers for the treatment of symptomatic BPH, Eur Urol 34: 18-28, 1998
31. Herschorn S, Swift S, Guan Z, Carlsson M, Morrow JD, Brodsky M, Gong J.: Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. BJU Int. 2010 Jan;105(1):58-66.

4.16. Sinnesorgane

Die ATC-Gruppe „S“ umfasst Arzneimittel zur Anwendung an Auge und Ohr. Der Großteil der Kosten und Verordnungen entfällt dabei auf Glaukommittel, also Arzneimittel zur Senkung des Augeninnendrucks beim Glaukom („grüner Star“).

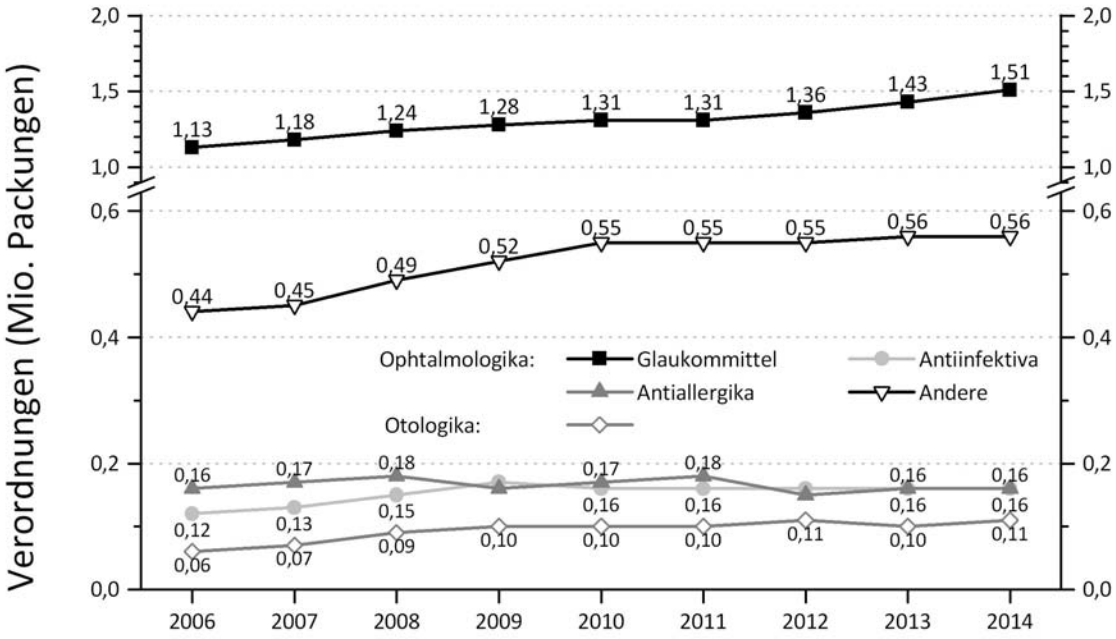

Abb. 4.16.1: Verordnungen von Arzneimitteln zur Verwendung an Auge und Ohr.

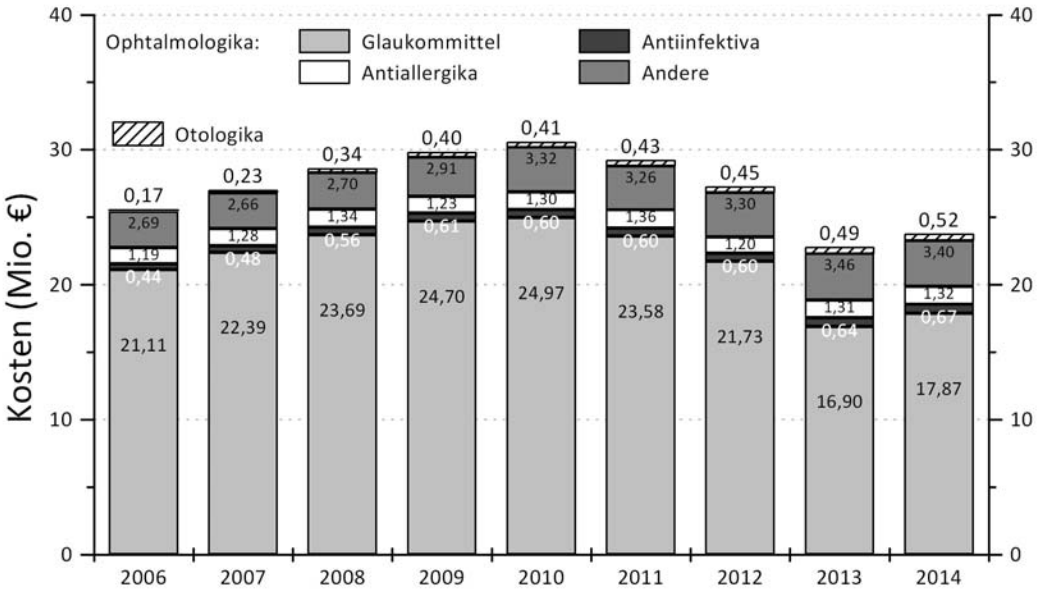

Abb. 4.16.2: Kosten von Arzneimitteln zur Verwendung an Auge und Ohr.

4.16.1. Glaukommittel

Die verordnungsstärkste Gruppe der Arzneimittel zur Anwendung an Sinnesorganen sind die Glaukommittel; sie senken den Augeninnendruck durch unterschiedliche Wirkmechanismen: Cholinerge Substanzen (Parasympathomimetika) verbessern den Kammerwasserabfluss, Carboanhydratasehemmer, alpha-Agonisten und Betablocker reduzieren die Kammerwasser-Produktion, Prostaglandine steigern den uveoskleralen Abfluss; die Prostaglandine sind allerdings nebenwirkungsreich (Makulaödem, Zunahme der Irispigmentierung). In der topischen Therapie als Augentropfen ist zu bedenken, dass die Präparate generell innerhalb von 5 min aus dem Bindehautsack ausgewaschen werden, nur 20% dringen tatsächlich in das Auge ein[1].
Die Therapieleitlinien haben sich gewandelt: NICE empfiehlt z.B. in der Guideline von 2017 als Mittel der ersten Wahl bei erhöhtem Augendruck (über 24mmHg) generische Prostaglandine (Bimatoprost, Travoprost, Latanoprost), gefolgt von Betablockern, alpha-Agonisten (Brimonidin) und Carboanhydratasehemmern; bei Versagen einer Monotherapie können Substanzen auch kombiniert werden[12], 2009 empfahl NICE eine Arzneitherapie erst bei einer Corneadicke von 555-590µm und einem Augeninnendruck von 25-32, zunächst mit Betablockern, bei allen schwereren Formen mit Prostaglandinen[9].
Betablocker und Prostaglandine erlauben dabei eine 1-2x tägliche Anwendung, alle weiteren Wirkprinzipien erfordern eine mehrmals tägliche Applikation.

4.16.2. Sicca-Syndrom

Die Arzneitherapie des Sicca-Syndroms („trockenes Auge“) erfolgt bei milden Formen durch das Absetzen austrocknender Medikamente (z.B. Anticholinergika) und die Anwendung künstlicher Tränen, bei moderaten Formen mit Entzündungshemmern (Ciclosporin, Corticosteroiden), bei schweren Formen mit systemischer Therapie (Cholinergika, Entzündungshemmer). Hinzu kommen Kontaktlinsen, Okklusionsmaßnahmen. Systematische Studien zu diesen Maßnahmen existieren nicht[2].

4.16.3. Antiinfektiva

Topische Antiinfektiva werden zur Behandlung von Infektionen des äußeren Auges, insbesondere bei Keratitis und Konjunktivitis eingesetzt[3,4]. Etwa die Hälfte dieser Konjunktivitiden ist viraler Genese, die Differentialdiagnostik ist angesichts der identen Symptomatik schwierig. Häufigste bakterielle Erreger sind Hämophilus, Streptokokken und Staphylokokken. Derzeit besteht die günstigste Resistenzlage bei Gyrasehemmern und Chloramphenicol, zunehmende Resistenzen wurden gegenüber Gentamicin, dem derzeit am häufigsten verordneten Antibiotikum, und Tobramycin beschrieben. Bei Konjunktivitis beschleunigen zwar Antibiotika die Heilung, das Endergebnis bleibt jedoch unbeeinflusst[15]. Bei gesicherter Chlamydieninfektion ist eine systemische antibiotische Therapie erforderlich (z.B. Azithromycin 500 mg/d über 3 Tage).
Die Keratitis hingegen erfordert eine antibiotische Therapie, bei Ulcera ist ein Antibiogramm Bedingung. Die Therapie bei Keratitis durch Bakterien oder Pilze erfordert eine topische antibiotische bzw. antimykotische Therapie in kurzen Intervallen. Die Herpeskeratitis ist selten, führt aber oft zu bleibenden Schäden durch Narbenbildung. Die Therapie erfolgt mit Aciclovir topisch (epitheliale Keratitis), bei schweren Formen (stromal, endothelial) zusätzlich mit topischen Glucocorticoiden und systemischer virostatischer Therapie.
Kombinationspräparate mit Glucocorticoiden sollen die Reduktion der entzündlichen Symptomatik bewirken; der Effekt scheint nur bei frühzeitigem Therapiebeginn gegeben zu sein[16].

4.16.4. Antiinflammatorika, Antiallergika

Glucocorticoide werden bei verschiedenen Augenerkrankungen und in der Nachsorge nach Operationen (z.B. Katarakt-OP)[6] eingesetzt, hauptsächlich zur Verhinderung von überschießenden Narbenbildungen. Kontraindiziert sind sie bei infektiöser Konjunktivitis sowie bei nicht intakter Hornhaut. Die Langzeitapplikation führt zu Linsentrübungen und erhöhtem Augendruck bis zum Glaukom. Zunehmend kommen auch topische nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) am Auge zum Einsatz, indiziert sind sie in erster Linie zur Nachsorge nach Operationen am Auge oder nach photorefraktärer Therapie. NSARs können das Auftreten des *pseudophakic cystoid macular edema* (PCME) nach Katarakt-OP verhindern, nicht jedoch die Entzündung. Ebenso können sie ein bestehendes PCME nicht verbessern. Die Wirkung von Diclofenac hält länger an als die von Ketorolac[11].
Bei allergischer Konjunktivitis kommen abschwellende Substanzen (Naphazolin, ein $alpha_1$-Agonist), Mastzellendegranulationshemmer und Antihistaminika (insbes. Zweitgenerationspräparate) zum Einsatz[7], aber auch das NSAR Ketorolac. Levocabastin ist ein Antihistaminikum mit degranulationshemmenden Eigenschaften und ist im Vergleich zu Azelastin wirksamer und besser verträglich[10,13].

4.16.5. Otologika

In der Gruppe der Otologika finden sich Ciprofloxacin-Präparate sowie Antibiotika-Kombinationen mit Glucocorticoiden. Diese Präparate sind grundsätzlich für die Therapie der Otitis externa geeignet, in der Effektivität aber anderen topischen Maßnahmen gleichwertig; Wichtigstes Kriterium für die Wahl der Substanz ist damit die lokale Verträglichkeit und das Ototoxizitätsrisiko. Die Symptome unter einer Therapie mit Antibiotika/Glucocorticoid-Ohrentropfen dauern durchschnittlich 6 Tage an, Patienten sollten daher angehalten werden, die Behandlung eine Woche lang durchzuführen[17].

Freiname	Handelsname	DDD	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ DDD(€)	Veränd. zu 2013 (%)
Apraclonidin	Iopidine	23.000	-0,7	24.000	1,05	0,0
Brimonidin	Alphagan	1.803.000	3,5	746.000	0,41	0,0
	Brimonidin "Arcana"	476.000	13,4	150.000	0,32	0,0
Pilocarpin	Pilocarpin Puroptal	2.507.000	-8,3	59.000	0,02	2,1
Azetazolamid	Diamox	38.000	-16,1	18.000	0,47	10,0
	Acetazolamid "Agepha"	11.000	84,3	5.000	0,47	0,0
Dorzolamid	Dorlazept	733.000	27,8	85.000	0,12	-5,7
	Trusopt	539.000	-1,4	335.000	0,62	0,0
	Dorzo-Vision	168.000	3,4	76.000	0,45	0,0
Brinzolamid	Azopt	2.321.000	2,1	1.235.000	0,53	0,0
Timolol	Timophtal	485.000	6,1	76.000	0,16	0,0
	Timolol Santen	370.000	-0,1	40.000	0,11	0,0
	Timoptic	272.000	2,6	32.000	0,12	0,1
	Timoftal	84.000	13,2	9.000	0,11	0,0
Betaxolol	Betoptic	425.000	-13,5	87.000	0,20	0,0
Levobunolol	Vistagan	678.000	-10,4	105.000	0,15	-2,2
Timolol-Kombinationen	Ganfort	4.153.000	255,9	970.000	0,23	-64,0
	Cosopt	3.432.000	7,8	986.000	0,29	-14,9
	Dorzastad	3.171.000	7,4	766.000	0,24	-1,5
	Xalacom	1.956.000	5,9	790.000	0,40	-10,1
	Dorzoratio	1.490.000	4,3	364.000	0,24	-0,7
	Dorzolamid	715.000	3,4	179.000	0,25	-0,3
	Azarga	639.000	39,9	360.000	0,56	0,0
	Duotrav	563.000	0,2	997.000	1,77	0,0
	Combigan	532.000	0,0	328.000	0,62	0,0
	Latanoprost/Timolol "Pfizer"	328.000	2,6	132.000	0,40	0,0
	Latanoprost/Timolol "Stada"	278.000	15,1	111.000	0,40	-0,2
	Dorzocomp-Vision	227.000	138,6	52.000	0,23	0,0
	Latanoratio Comp	172.000	-2,1	69.000	0,40	-0,1
	Latanotim-Vision	44.000	-4,9	18.000	0,40	0,0
	Glaukodoc Comp	27.000	-	10.000	0,38	-
Latanoprost	Xalatan	8.000.000	7,5	3.072.000	0,38	0,0
	Latanoprost "Pfizer"	1.634.000	-0,1	628.000	0,38	0,0
	Latanoprost "Stada"	916.000	10,5	307.000	0,33	-7,4
	Latanoratio	434.000	-5,3	156.000	0,36	-0,9
	Latanoprost "Agepha"	341.000	-4,7	131.000	0,38	0,0
	Latanoprost "Sandoz"	163.000	86,9	58.000	0,36	-0,2
	Akistan	144.000	156,4	49.000	0,34	-6,6
	Latano-Vision	58.000	-11,2	22.000	0,38	0,0
	Latacris	25.000	>1.000,0	8.000	0,32	-10,8
	Glaukodoc	17.000	>1.000,0	6.000	0,34	-11,4
	Latanoprost Unimed Pharma	7.000	-	2.000	0,33	-
	Arulatan	4.000	-85,8	1.000	0,38	0,0
Bimatoprost	Lumigan	7.625.000	136,2	1.904.000	0,25	-51,6
Travoprost	Travatan	1.797.000	0,2	1.495.000	0,83	0,0
Tafluprost	Saflutan Sine	27.631.000	14,4	812.000	0,03	0,0
Summe	**S01E**	**77.458.000**	**19,6**	**17.866.000**	**0,23**	**-11,6**
Cyclopentolat	Cyclopentolat Alcon	151.000	10,4	41.000	0,27	0,0
Tropicamid	Mydriaticum "Agepha"	266.000	3,6	86.000	0,32	49,5
Summe	**S01F**	**417.000**	**6,0**	**128.000**	**0,31**	**31,0**

Tab. 4.16.1: Verordnung von Glaukommitteln (S01E) und Mydriatika (S01F), 2014

Einsparpotential

Die Kalkulation eines potenziellen Einsparpotentiales bei Glaukommitteln erfolgte – wie durch NICE[9,12] empfohlen - durch Wahl preisgünstiger Generika von Timolol-Kombinationspräparaten und Lantanoprost.

Substanz	Kosten	DDD	Einsparpotential		Maßnahme
			Absout	Relativ (%)	
Timolol-Kombinationen	6.132.000	17.727.000	2.055.000	33,51	Preisgünstigstes
Latanoprost	4.440.000	11.743.000	565.000	12,73	Präparat
Summe	**17.866.000**	**77.458.000**	**2.620.000**	**14,67**	

Tab. 4.16.2: Einsparpotential bei Glaukommitteln ohne Ersetzungen.

Freiname	Handelsname	Verordnungen	Veränd. zu 2013 (%)	Kosten (€)	Kosten/ Verordnung (€)	Veränd. zu 2013 (%)
Antiinfektiva (S01A)						
Chloramphenicol	Halomycetin	3.000	3,90	9.000	2,60	0,34
Gentamicin	Gentax	36.000	3,50	116.000	3,19	-1,29
	Refobacin	14.000	-22,01	37.000	2,65	0,51
Tobramycin	Tobrex	4.000	43,01	13.000	3,82	-0,19
Fusidinsäure	Fucithalmic	9.000	3,12	32.000	3,70	0,00
Azithromycin	Azyter	2.000	49,19	19.000	8,30	0,00
Aciclovir	Zovirax	8.000	-4,63	111.000	14,80	0,00
	Xorox	4.000	13,29	53.000	14,80	0,00
Ofloxacin	Floxal	10.000	31,45	35.000	3,55	-0,08
Norfloxacin	Zoroxin	1.000	-50,53	5.000	3,55	0,00
Ciprofloxacin	Ciloxan	6.000	9,26	22.000	3,60	0,00
Summe	**S01A**	96.000	1,23	453.000	4,70	1,45
Antiinflammatorische Substanzen (S01B) und Kombinationspräparate (S01C)						
Dexamethason	Monodex	2.000	>1000,00	13.000	7,26	-39,54
Prednisolon	Ultracortenol	66.000	-15,43	684.000	10,36	-0,17
Rimexolon	Vexol	13.000	33,02	101.000	7,85	0,00
Loteprednol	Lotemax	7.000	45,99	66.000	9,50	0,00
Diclofenac	Voltaren	30.000	0,85	313.000	10,55	-1,98
Ketorolac	Acular	41.000	-21,73	290.000	7,05	-18,62
	Ketorolac Medicopharm	6.000	101,31	29.000	5,25	0,00
Bromfenac	Yellox	87.000	12,52	897.000	10,30	0,00
Summe	**S01B**	**251.000**	**-1,34**	**2.394.000**	**9,53**	**-3,50**
Dexamethason-	Dexagenta	39.000	-4,47	107.000	2,72	-1,69
Komb.	Tobradex	28.000	31,48	104.000	3,76	0,01
Summe	**S01C**	**68.000**	**7,65**	**213.000**	**3,15**	**1,51**
Abschwellende Substanzen und Antiallergika						
Naphazolin	Coldan	3.000	7,74	7.000	2,05	0,00
	Aconex	1.000	-0,81	1.000	1,85	0,09
Naphazolin-Komb.	Coldistan	5.000	0,19	12.000	2,20	0,00
	Coldophthal	3.000	4,26	8.000	2,20	0,00
	Ophtaguttal "Agepha"	2.000	-0,73	4.000	2,20	0,00
Cromoglycin	Lomusol	1.000	-13,71	7.000	4,80	0,00
	Cromoglin	1.000	11,39	5.000	4,60	0,00
Levocabastin	Livostin	72.000	-5,01	626.000	8,75	0,00
Nedocromil	Tilavist	3.000	-0,83	21.000	7,15	0,00
Azelastin	Allergodil	30.000	-3,28	234.000	7,80	0,00
Ketotifen	Zaditen	40.000	14,74	378.000	9,34	1,01
Epinastin	Relestat	2.000	-10,12	14.000	7,85	0,00
Summe	**S01G**	**165.000**	**0,19**	**1.320.000**	**8,02**	**0,47**
Lokalanästhetika						
Oxybuprocain	Novain	8.000	1,87	80.000	10,60	10,17
Andere Ophtalmologika						
Kälberserum	Solcoseryl	7.000	-23,68	25.000	3,43	2,48
Retinol	Oleovit	8.000	-66,81	19.000	2,35	12,38
Dexpanthenol	Siccasan	16.000	32,53	42.000	2,70	0,01
Künstliche Tränen	Oculotect	90.000	8,63	198.000	2,20	0,00
	Aquatears	70.000	5,38	230.000	3,30	0,00
	Protagent	41.000	4,13	88.000	2,15	-0,40
	Prosicca	15.000	10,07	48.000	3,30	0,02
	Siccaforte	23.000	14,76	67.000	2,90	0,00
	Viscosan	12.000	8,61	40.000	3,30	0,01
	Siccaprotect	2.000	-9,54	4.000	2,80	0,00
	Prosicca Sine	2.000	-15,26	21.000	8,50	0,00
Summe	**S01X**	**286.000**	**0,70**	**785.000**	**2,74**	**1,03**
Otologika (S02) und Ophtalmologika/Otologika (S03)						
Ciprofloxacin	Otanol	26.000	10,06	292.000	11,10	0,00
Hydrocortison+AB	Otosporin	1.000	-96,62	2.000	2,77	0,56
Summe	**S02**	**27.000**	**-38,70**	**294.000**	**10,89**	**49,53**
Betamethason+AB	Betnesol	81.000	34,40	229.000	2,82	0,00
Summe	**S03**	**81.000**	**34,40**	**229.000**	**2,82**	**0,00**

Tab. 4.16.3: Verordnung von weiteren Ophtalmika sowie von Otologika.

Dexameth: Dexamtehason, Betam: Betamethason; AB: Antibiotikum; Komb: Kombinationen

Referenzen

1. Aktories K, Förstermann U, Hofmann P, Starke K (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie Urban & Fischer Verlag, 9. Aufl,. ISBN 3437425218
2. American Academy of Ophthalmology Corneal/External Disease Panel. Dry eye syndrome. Limited revision. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology (AAO); 2011; abgerufen von www.aao.org
3. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (2009): Leitlinie Nr. 13: Therapie der Keratitis, abgerufen von www.dog.org am 20.10.2014
4. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.: Leitlinie Nr. 12 (2009): Therapie der Konjunktivitis, abgerufen von www.dog.org am 20.10.2014
5. Hong JP, Nam SM, Im CY, Yoon S, Kim TI, Kim EK, Seo KY.: Comparison of analgesic effect of preoperative topical diclofenac and ketorolac on postoperative pain after photorefractive keratectomy. J Cataract Refract Surg. 2014 Oct;40(10):1689-96.
6. Kessel L, Tendal B, Jørgensen KJ, Erngaard D, Flesner P, Andresen JL, Hjortdal J.Post-cataract Prevention of Inflammation and Macular Edema by Steroid and Nonsteroidal Anti-inflammatory Eye Drops: A Systematic Review. Ophthalmology. 2014 Oct;121(10):1915-24
7. La Rosa M, Lionett E, Reibaldi M, Russo, Longo A, Leonardi S, Tomarchio S, Avitabile T, Reibaldi A: Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature Italian Journal of Pediatrics 2013, 39:18.
8. Lieberthal AS, Carroll AE Chonmaitree T et al: The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. Clinical Practice Guideline, Pediatrics 2013; 131(3), pp. e964 -e999
9. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Glaucoma: Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension Issued: April 2009 NICE clinical guideline 85, guidance.nice.org.uk/cg85
10. Noble S, McTavish D.: Levocabastine. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the topical treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis. Drugs. 1995 Dec;50(6):1032-49.
11. Sivaprasad S, Bunce C, Crosby-Nwaobi R.: Non-steroidal anti-inflammatory agents for treating cystoid macular oedema following cataract surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD004239.
12. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA.: The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. JAMA. 2014 May 14;311(18):1901-11.
13. Williams PB, Crandall E, Sheppard JD: Azelastine hydrochloride, a dual-acting anti-inflammatory ophthalmic solution, for treatment of allergic conjunctivitis. Clin Ophthalmol. 2010 Sep 7;4: 993-1001.
14. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Glaucoma: diagnosis and management NICE guideline [NG81] 2017, abgerufen von www.nice.org.uk
15. Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, McLean S, Nurmatov U.: Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;(9):CD001211.
16. Ray KJ, Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Glidden DV, Oldenburg CE, Sun CQ, Zegans ME, McLeod SD, Acharya NR, Lietman TM: Early addition of topical corticosteroids in the treatment of bacterial keratitis, JAMA Ophthalmol. 2014 Jun;132(6):737-41.
17. Kaushik V, Malik T, Saeed SR.: Interventions for acute otitis externa. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD004740.

5. Ökonomische Betrachtungen

5.1. Übersicht über das Einsparpotential

Im Kapitel 4 wurde Einsparpotentiale zu den einzelnen Substanzen und Substanzgruppen aufgezeigt sowie in Textform kommentiert und in Form von Modellrechnungen tabellarisch dargestellt.
Die Daten aus den einzelnen Modellrechnungen des Kapitels 4 werden in diesem Kapitel zusammengefasst.
Insgesamt errechnet sich bei kostenoptimierter Substanzwahl (Wahl des preisgünstigsten Präparates mit derselben Substanz und Ersetzungen von Substanzen durch andere) für das Jahr 2014 ein Einsparpotential von etwa 570 Mio. Euro (21,3%), bei kostenoptimierter Präparatewahl (ausschließlich Wahl des günstigsten Präparates mit derselben Substanz) errechnet sich ein Einsparpotential von etwa 290 Mio. € (10,7%).

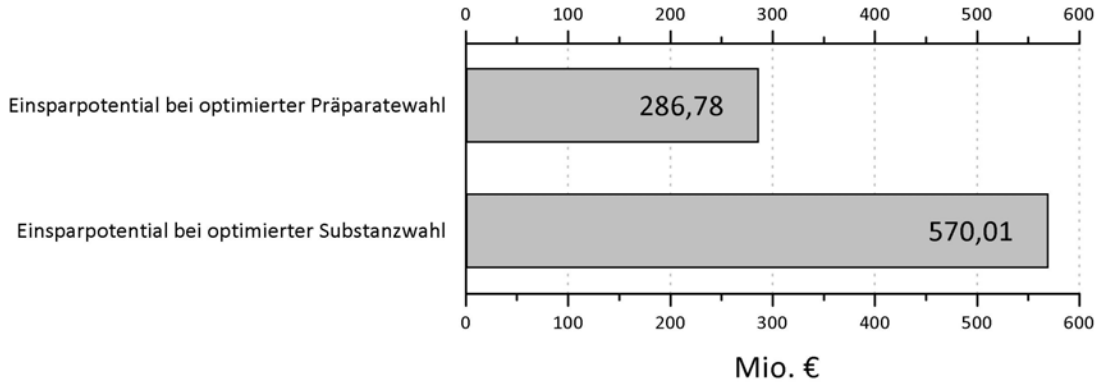

Abb. 5.1.1: Einsparpotentiale 2014

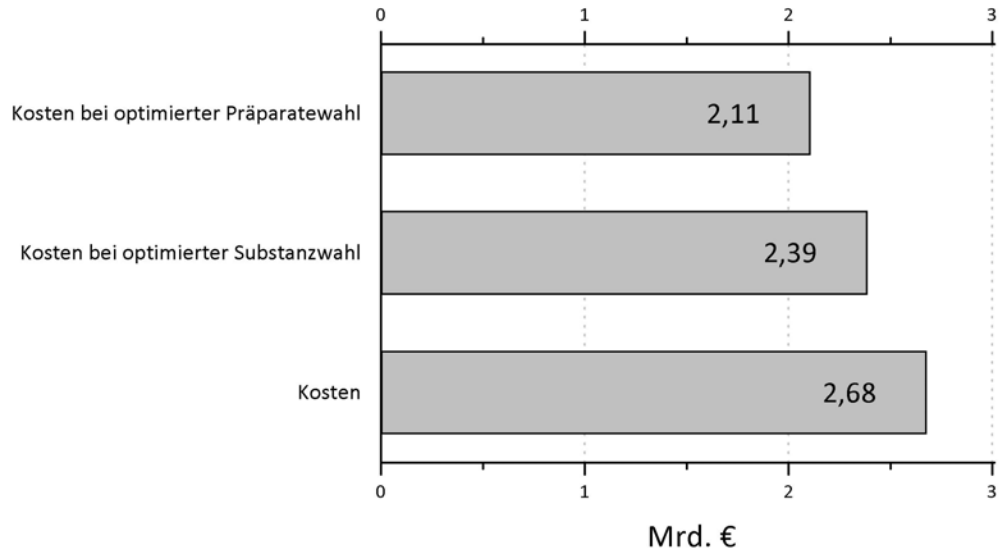

Abb. 5.1.2: Arzneimittelkosten und Kosten bei kostenoptimierter Substanz- bzw. Präparatewahl, 2014

Das Einsparpotential berechnet sich anhand mehrerer Kriterien, die in weiterer Folge sowie im Kapitel Methodik (1.5) erläutert werden.

Einsparpotential durch Wahl des günstigsten Präparates der jeweiligen Substanzklasse

Dazu wurden die Kosten/DDD jedes Präparates, je nach Indikation zusätzlich nach galenischer Zubereitung bzw. unterschiedlicher Pharmakokinetik aufgeschlüsselt, berechnet und anschließend die verordneten DDDs aller Präparate mit dem selben Wirkstoff und bedarfsweise derselben Zubereitung mit den DDD-Kosten des kostengünstigsten günstigsten (Kosten/DDD) multipliziert. Durch diese „über-alles"-Rechnung werden Verzerrungen durch unterschiedliche Packungsgrößen (typischerweise sind die Kosten pro DDD bei kleinen Packungsgrößen höher) und Verzerrungen durch Preissenkungen/Steigerungen während des Jahres vermieden.

Einsparpotential durch optimierte Substanzwahl

Hierbei wurden hochpreisige Substanzen ohne therapeutischen Vorteil gegenüber kostengünstigeren Substanzen durch letztere ersetzt und die Kosten auf DDD-Basis neu berechnet. Ebenso wurden Substanzen durch andere ersetzt, wenn sich dadurch therapeutische Verbesserungen zusätzlich zu einem Einsparpotential ergeben. In konsequenter Weiterführung dieses Ansatzes wurden, insbesondere wenn für die Therapie einer Erkrankung kein wirksames Therapieprinzip zur Verfügung steht, Substanzen mit unzureichend dokumentierter Wirkung weggelassen („keine Erstattung").
Die fachliche Grundlage dieser Modellrechnungen wurde jeweils im Text des entsprechenden Kapitels dargelegt und basiert auf Daten aus der zitierten Fachliteratur.
Nicht alle ATC-Gruppen wurden bei der Kalkulation des Einsparpotentials berücksichtigt (z.B. Dermatika, Rhinologika, Pancreashormone, Urologika und weitere), weshalb das Einsparpotential insgesamt tatsächlich noch deutlich höher liegt.
Generell ist das Einsparpotential gegenüber dem durch die Modellrechnungen ermittelten als weitaus höher anzunehmen: Bei Wahl des jeweils günstigsten Präparates liegt in vielen Fällen der Packungspreis unter der Rezeptgebühr, wodurch es für den Patienten günstiger ist, das Präparat zum Selbstkostenpreis zu erwerben. Zusätzlich zur Einsparung für die Krankenkassen (der „Verdienstentgang" durch weniger Einnahmen aus der Rezeptgebühr ist vergleichsweise gering) kommt es zu einer deutlichen Ersparnis für den Patienten

Weiteres Einsparpotential

Weiteres Einsparpotential ergäbe sich durch strengere Indikationsstellung und damit weniger großzügige Verordnung besonders von Psychopharmaka, Magentherapeutika, Erkältungspräparaten und Antibiotika, wie in den entsprechenden Kapiteln dargelegt wurde. Das dadurch bedingte Einsparpotential kann nicht in Modellrechnungen berechnet und präzise dargelegt, sondern nur geschätzt werden und ist deshalb in Abbildungen und Tabellen nicht dargestellt.

Rang	Substanzklasse	ATC	Kosten (Mio. €)	Einsparpotential			
				Mit Ersetzungen		Ohne Ersetzungen	
				Mio. €	%	Mio. €	%
1	**Arzneimittel mit Wirkung auf das RAAS**	**C09**	160,67	91,75	57,11	36,45	22,68
2	**Immunosuppressiva**	**L04**	300,57	63,75	21,21	9,77	3,25
3	**Psychoanaleptika**	**N06**	159,60	62,03	38,86	35,92	22,51
4	**Psycholeptika**	**N05**	106,35	52,47	49,34	27,71	26,06
5	**Lipidsenker**	**C10**	91,84	49,55	53,95	18,87	20,55
6	**Arzneimittel bei säurebedingten Erkrankungen**	**A02**	79,76	33,66	42,21	24,71	30,98
7	**Antidiabetika**	**A10**	123,80	19,46	15,72	6,06	4,90
8	**Arzneimittel bei Knochenerkrankungen**	**M05**	42,24	16,50	39,07	4,70	11,13
9	**Entzündungshemmer, Antirheumatika**	**M01**	42,99	15,04	34,99	13,38	31,12
10	**Parkinson-Medikamente**	**N04**	42,27	13,60	32,17	6,18	14,63
11	**Betablocker**	**C07**	46,16	13,51	29,27	9,86	21,35
12	**Arzneimittel für andere neurolog. Erkrankungen**	**N07**	40,52	12,53	30,91	1,92	4,73
13	**Gerinnungshemmer**	**B01**	156,23	11,58	7,41	3,16	2,02
14	**Immunstimulanzien**	**L03**	91,87	11,57	12,60	11,57	12,60
15	**Kalzium-Antagonisten**	**C08**	27,60	11,14	40,35	8,91	32,28
16	**Endokrine Therapie**	**L02**	71,85	9,71	13,52	7,75	10,78
17	**Urologika**	**G04**	29,76	9,71	32,63	6,18	20,75
18	**Antihypertensiva**	**C02**	42,69	8,87	20,77	1,54	3,60
19	**Analgetika**	**N02**	61,63	7,99	12,96	7,98	12,95
20	**Substanzen bei obstruktiven Atemwegserkrankungen**	**R03**	141,92	7,75	5,46	7,75	5,46
21	**Antiepileptika**	**N03**	65,38	7,16	10,96	7,16	10,96
22	**Antibiotika zur systemischen Anwendung**	**J01**	66,07	5,90	8,93	5,90	8,93
23	**Antitumor-Medikamente**	**L01**	128,94	5,13	3,98	5,13	3,98
24	**Herztherapie**	**C01**	22,26	3,77	16,95	1,06	4,76
25	**Hypophysen/Hypothalamushormone**	**H01**	22,22	2,97	13,34	2,97	13,34
26	**Arzneimittel bei Obstipation**	**A06**	8,48	2,67	31,52	1,12	13,17
27	**Ophtalmologika**	**S01**	23,25	2,62	11,27	2,62	11,27
28	**Geschlechtshormone**	**G03**	13,12	2,58	19,68	0,37	2,84
29	**Antianämika**	**B03**	28,61	2,44	8,52	0,00	0,00
30	**Muskelrelaxantien**	**M03**	9,19	2,37	25,79	2,37	25,79
	Summe		**2.680,03**	**570,01**	**21,27**	**286,78**	**10,7**

Tab. 5.1.1: Übersicht über das Einsparpotential ausgewählter ATC-Gruppen

Sortiert nach Einsparpotential mit Ersetzungen.

RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem, top.: topisch

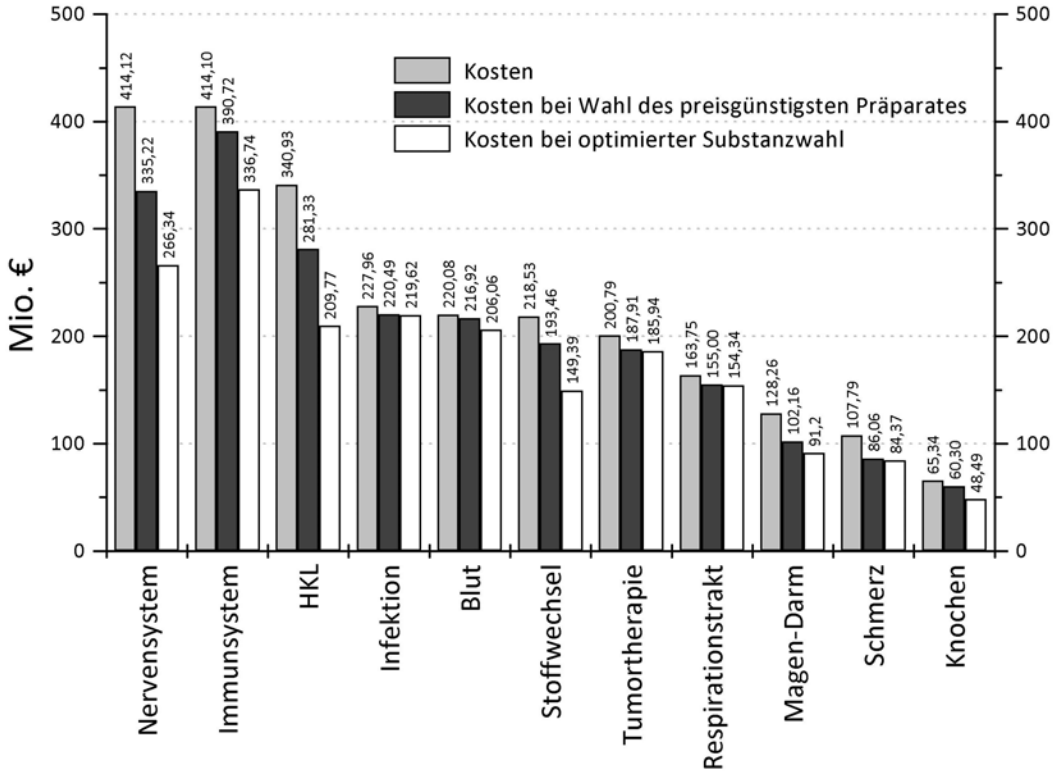

Abb. 5.1.3: Einsparpotential der umsatzstärksten Indikationsgruppen.

Die Einordnung in die einzelnen Indikationsgruppen entspricht der Darstellung in Tab. 4.1.1 und den Einteilungen und Darstellungen im Kapitel 4; HKL: Herz-Kreislaufsystem

6. Index und Verzeichnisse

6.1. Verzeichnis der Tabellen

Tab. 2.4.1: Übersicht über Kosten, Verordnungen und Kosten pro Verordnung der Box-Bereiche 17
Tab. 3.1.1: Ranking nach ATC-Hauptgruppen. 27
Tab. 3.1.2: Die 50 umsatzstärksten Arzneimittelgruppen (ATC-2). 28
Tab. 3.1.3: Darstellung der 50 umsatzstärksten Arzneimittel im Jahre 29
Tab. 3.1.4: Darstellung der 50 verordnungsstärksten Arzneimittel (nach Packungen). 30
Tab. 3.1.5: Die 50 meistverordneten Arzneimittel nach Tagesdosen-Äquivalenten (äDDD). 31
Tab. 4.1.1: Zuordnungen der einzelnen ATC-Gruppen zu Indikationsgruppen. 35
Tab. 4.1.2: Kosten und Verordnungen (nach Packungen) der Indikationsgruppen, nach Kosten geordnet. 36
Tab. 4.2.1: Verordnungen von Antiepileptika. 42
Tab. 4.2.2: Einsparpotential ausgewählter Antiepileptika 43
Tab. 4.2.3: : Verordnungen von Antiparkinsonmedikamenten. 47
Tab. 4.2.4: Einsparpotential ausgewählter Parkinsonmedikamente ohne Ersetzungen. 48
Tab. 4.2.5: Einsparpotential ausgewählter Parkinsonmedikamente mit Ersetzungen. 48
Tab. 4.2.6: Verordnungen von Antipsychotika; 53
Tab. 4.2.7: Einsparpotential ausgewählter Neuroleptika ohne Ersetzungen 54
Tab. 4.2.8: Einsparpotential ausgewählter Neuroleptika mit Ersetzungen. 54
Tab. 4.2.9: Verordnungen von Antidepressiva: SSRIs 61
Tab. 4.2.10: Verordnungen von Antidepressiva (ausser SSRI) 62
Tab. 4.2.11: Einsparpotential ausgewählter Antidepressiva ohne Ersetzungen. 63
Tab. 4.2.12: Einsparpotential ausgewählter Antidepressiva mit Ersetzungen. 63
Tab. 4.2.13: Verordnungen von Antidementiva 69
Tab. 4.2.14: Einsparpotential bei Antidementiva ohne Ersetzungen. 70
Tab. 4.2.15: Einsparpotential bei Antidementiva mit Ersetzungen. 70
Tab. 4.2.16: Verordnung von Benzodiazepinen, Analoga und Melatonin. 74
Tab. 4.2.17: Einsparpotential bei Benzodiazepinen und Analoga ohne Ersetzungen 75
Tab. 4.2.18: Einsparpotential bei Benzodiazepinen und Analoga mit Ersetzungen 75
Tab. 4.2.19: Verordnung von Präparaten bei Suchterkrankungen. 79
Tab. 4.2.20: Einsparpotential bei Substanzen zur Entwöhnung ohne Ersetzungen 79
Tab. 4.2.21: Einsparpotential bei Substanzen zur Entwöhnung mit Ersetzungen. 79
Tab. 4.2.22: Verordnung von Stimulantien 82
Tab. 4.2.23: Einsparpotential bei Stimulantien durch Wahl preisgünstiger Präparate 82
Tab. 4.2.24: Verordnung von Antivertiginosa, zentralwirksamen Muskelrelaxantien sowie weiteren Psychopharmaka 84
Tab. 4.2.25: Einsparpotential bei Betahistin und Riluzol durch Wahl preisgünstiger Präparate 84
Tab. 4.3.1: Verordnungen von Immunsupressiva. 90
Tab. 4.3.2: Einsparpotential bei Immunsuppressiva ohne Ersetzungen 91
Tab. 4.3.3: Einsparpotential bei Immunsuppressiva mit Ersetzungen 91
Tab. 4.3.4: Verordnungen von Immunstimulanzien 95
Tab. 4.3.5: Einsparpotential bei Immunstimulanzien 95
Tab. 4.3.6: Verordnung von Immunglobulinen 97
Tab. 4.3.7: Einsparpotential bei Immunglobulinen. 97
Tab. 4.4.1: Verordnung von ACE-Hemmern (rein) 104
Tab. 4.4.2: Verordnung von Kombinationspräparaten mit ACE-Hemmern 105
Tab. 4.4.3: Verordnung von Sartanen (rein) 106
Tab. 4.4.4: Verordnung von Kombinationspräparaten mit Sartanen sowie Aliskiren-Präparaten; 107
Tab. 4.4.5: Einsparpotential der Hemmstoffe des RAAS ohne Ersetzungen 108
Tab. 4.4.6: Einsparpotential der Hemmstoffe des RAAS mit Ersetzungen. 109
Tab. 4.4.7: Verordnung von Betablockern und Kombinationspräparaten 115
Tab. 4.4.8: Einsparpotential bei Betablockern ohne Ersetzungen 116
Tab. 4.4.9: Einsparpotential bei Betablockern mit Ersetzungen 116
Tab. 4.4.10: Verordnung von Kalzium-Antagonisten (rein) 120
Tab. 4.4.11: Einsparpotential bei Kalzium-Antagonisten ohne Ersetzungen 121
Tab. 4.4.12: Einsparpotential bei Kalzium-Antagonisten mit Ersetzungen 121
Tab. 4.4.13: Verordnung von Diuretika (rein und Diuretika-Kombinationspräparate). 125
Tab. 4.4.14: Einsparpotential ausgewählter Diuretika ohne Ersetzungen 126
Tab. 4.4.15: Einsparpotential ausgewählter Diuretika mit Ersetzungen. 126
Tab. 4.4.16: Verordnung von alpha-Blockern und weiteren Blutdrucksenkern 130
Tab. 4.4.17: Einsparpotential ausgewählter Antihypertensiva ohne Ersetzungen 131
Tab. 4.4.18: Einsparpotential ausgewählter Antihypertensiva mit Ersetzungen 131
Tab. 4.4.19: Verordnung von Herzglycosiden, Antiarrhytmika, Stimulantien und weiteren Substanzen mit „direkter Wirkung auf das Herz“. 135
Tab. 4.4.20: Verordnung von „Nitraten“ (C01D), Molsidomin und Nicorandil 138
Tab. 4.4.21: Einsparpotential bei langwirksamen Nitraten ohne Ersetzungen. 138
Tab. 4.4.22: Einsparpotential bei langwirksamen Nitraten mit Ersetzungen 138
Tab. 4.4.23: Verordnung von peripheren Vasodilatatoren und vasoaktiven Substanzen 142
Tab. 4.4.24: Einsparpotential bei „Venenmitteln“ ohne Ersetzungen 143
Tab. 4.4.25: Einsparpotential bei „Venenmitteln“ mit Ersetzungen 143
Tab. 4.5.1: Verordnungen von Beta-Laktam-Antibiotika 147
Tab. 4.5.2: Verordnungen von Tetrazyklinen, Sulfonamiden, Makroliden und Aminoglycosiden 148
Tab. 4.5.3: Verordnungen von Chinolonen und weiteren Antibiotika 149
Tab. 4.5.4: Einsparpotential bei systemischen Antibiotika 150

Tab. 4.5.5: Verordnungen von Substanzen zur Therapie und Prophylaxe der Tuberkulose ... 151
Tab. 4.5.6: Einsparpotential bei Tuberkulostatika ... 152
Tab. 4.5.7: Verordnungen von Antimykotika zur systemischen Anwendung ... 152
Tab. 4.5.8: Einsparpotential bei Antimykotika zur systemischen Anwendung ohne Ersetzungen ... 152
Tab. 4.5.9: Einsparpotential bei Antimykotika zur systemischen Anwendung mit Ersetzungen ... 152
Tab. 4.5.10: Verordnungen von Virostatika ... 156
Tab. 4.5.11: Einsparpotential bei Virostatika ohne Ersetzungen ... 157
Tab. 4.5.12: Einsparpotential bei Virostatika mit Ersetzungen ... 157
Tab. 4.6.1: Verordnungsdaten von Gerinnungshemmern ... 164
Tab. 4.6.2: Einsparpotential bei ausgewählten Gerinnungshemmern ohne Ersetzungen ... 165
Tab. 4.6.3: Einsparpotential bei Gerinnungshemmern mit Ersetzungen ... 165
Tab. 4.6.4: Verordnungen von Antihämorrhagika und Fibrinolytika ... 167
Tab. 4.6.5: Verordnung von Eisenpräparaten, Vitamin B_{12} und Folsäure, Erythropoetinen und Eisenchelatoren ... 173
Tab. 4.6.6: Einsparpotential bei Eisenpräparaten und Erythropoetin ... 174
Tab. 4.6.7: Kosten und Verordnungen von Humanalbumin ... 175
Tab. 4.7.1: Verordnungen von Statinen ... 180
Tab. 4.7.2: Verordnungen von anderen Lipidsenkern und Statin-Kombinationen ... 182
Tab. 4.7.3: Einsparpotential bei Lipidsenkern ohne Ersetzungen ... 182
Tab. 4.7.4: Einsparpotential bei Lipidsenkern mit Ersetzungen. ... 182
Tab. 4.7.5: Verordnungen von oralen Antidiabetika ... 190
Tab. 4.7.6: Verordnungen von Insulin ... 191
Tab. 4.7.7: Einsparpotential bei Antidiabetika ohne Ersetzungen ... 192
Tab. 4.7.8: Einsparpotential bei Antidiabetika mit Ersetzungen.. ... 192
Tab. 4.7.9: Verordnungen Gichtmitteln (ohne Glucocorticoide und NSAR) ... 197
Tab. 4.7.10: Einsparpotential bei Gichtmitteln ohne Ersetzungen ... 197
Tab. 4.8.1: Übersicht über ausgewählte, im niedergelassenen Bereich gebräuchliche Chemotherapeutika [...] ... 200
Tab. 4.8.2: Übersicht über Tyrosinkinaseinhibitoren, ihre Targets und ihre Indikationen. ... 201
Tab. 4.8.3: Verordnungen von Cytostatika, monoklonalen Antikörpern (biologische Therapie) und Tyrosinkinaseinhibitoren ... 202
Tab. 4.8.4: Verordnung von Substanzen zur endokrinen Therapie. ... 204
Tab. 4.8.5: Einsparpotential in der endokrinen Therapie ohne Erstzungen. ... 205
Tab. 4.8.6: Einsparpotential in der endokrinen Therapie mit Ersetzungen. ... 205
Tab. 4.8.7: Verordnung von sog „Alternativen Substanzen“ zur Tumortherapie ... 205
Tab. 4.9.1: Verordnung von Rhinologika. ... 208
Tab. 4.9.2: Verordnungen von Mitteln bei Husten und Erkältung ... 209
Tab. 4.9.3: Verordnung von Substanzen zur Therapie von Asthma und COPD ... 214
Tab. 4.9.4: Einsparpotential bei Asthma- und COPD-Therapeutika ... 215
Tab. 4.9.5: Verordnung von H_1-Antihistaminika ... 218
Tab. 4.9.6: Verordnungsspektrum Präparaten zur oralen Hyposensibilisierung ... 219
Tab. 4.9.7: Einsparpotential bei systemischen Antiallergika ohne Ersetzungen ... 219
Tab. 4.9.8: Einsparpotential bei systemischen Antiallergika mit Ersetzungen. ... 219
Tab. 4.10.1: Kosten und Verordnungen (nach Packungen) von Stomatologika ... 221
Tab. 4.10.2: Verordnung von Protonenpumpenhemmern ... 224
Tab. 4.10.3: Verordnung von Mitteln bei säurebedingten Magenerkrankungen (ohne Protonenpumpenhemmer). ... 225
Tab. 4.10.4: Einsparpotential bei Magentherapeutika ohne Ersetzungen ... 225
Tab. 4.10.5: Einsparpotential bei Magentherapeutika mit Ersetzungen. ... 226
Tab. 4.10.6: Verordnung von Magen/Darm-Mitteln ... 232
Tab. 4.10.7: Verordnung von weiteren Magen/Darm-Mitteln ... 233
Tab. 4.10.8: Einsparpotential bei Magen/Darm-Mitteln ohne Ersetzungen. ... 233
Tab. 4.10.9: Einsparpotential bei Magen/Darm-Mitteln mit Ersetzungen. ... 233
Tab. 4.11.1: : Verordnungen von antientzündlichen und antirheumatischen Substanzen ... 239
Tab. 4.11.2: Verordnungen von weiteren Antirheumatika und Antiphlogistika ... 240
Tab. 4.11.3: Verordnung von anderen Analgetika und Antipyretika ... 241
Tab. 4.11.4: Einsparpotential bei NSAR/NSAID, ohne Ersetzungen ... 241
Tab. 4.11.5: Einsparpotential bei NSAR/NSAID, mit Ersetzungen ... 242
Tab. 4.11.6: Verordnung von Opiaten (Opioiden) ... 247
Tab. 4.11.7: Einsparpotential bei Opiaten ohne Ersetzungen ... 248
Tab. 4.11.8: Verordnung von Migränemitteln ... 252
Tab. 4.11.9: Einsparpotential bei Migränemitteln ohne Ersetzungen ... 252
Tab. 4.12.1: Verordnung von Arzneimitteln zur Therapie von Knochenerkrankungen ... 257
Tab. 4.12.2: Einsparpotential bei Osteoporosemitteln ohne Ersetzungen ... 258
Tab. 4.12.3: Einsparpotential bei Osteoporosemitteln mit Ersetzungen ... 258
Tab. 4.13.1: Verordnung von Geschlechtshormonen ... 262
Tab. 4.13.2: Verordnung von Geschlechtshormonen, Fortsetzung. ... 263
Tab. 4.13.3: Einsparpotential bei Geschlechtshormonen ohne Ersetzungen ... 263
Tab. 4.13.4: Einsparpotential bei Geschlechtshormonen mit Ersetzungen ... 263
Tab. 4.13.5: Verordnung von systemischen Glucocorticoiden ... 267
Tab. 4.13.6: Verordnungen von Schilddrüsentherapeutika ... 269
Tab. 4.13.7: Einsparpotential bei Schilddrüsenpräparaten ... 269
Tab. 4.14.1: Kosten und Verordnungen (nach Packungen) von Dermatika nach ATC-2, 2006-2014. ... 271
Tab. 4.14.2: Verordnungen von systemsichen Antimykotika zur dermatologischen Anwendung ... 272
Tab. 4.14.3: Verordnung (Packungen) von topischen Antiinfektiva zur dermatologischen Anwendung. ... 272
Tab. 4.14.4: Übersicht über die Einstufung ausgewählter dermatologischer Glucocorticoide ... 273
Tab. 4.14.5: Verordnung (Packungen) von topischen Glucocorticoiden ... 274
Tab. 4.14.6: Verordnung (Packungen) von topischen Antipsoriatrika ... 275
Tab. 4.14.7: Verordnung (DDD) von systemischen Antipsoriatrika ... 275

Tab. 4.14.8: Verordnung (DDD) von topischen Immunsuppressiva 275
Tab. 4.14.9:Pharmakotherapie der Acne vulgaris 276
Tab. 4.14.10: Kosten und Verordnungen (DDD) von systemischen Aknetherapeutika 278
Tab. 4.14.11: Kosten und Verordnungen (Packungen) von topischen Aknetherapeutika 278
Tab. 4.14.12: Verordnung (Packungen) von weiteren topischen Dermatika 279
Tab. 4.15.1: Verordnungen von gynäkologischen Antiinfektiva und Antiseptika 282
Tab. 4.15.2: Verordnung weiterer Gynäkologika 283
Tab. 4.15.3: Verordnung von Urologika und Mitteln bei Prostatahyperplasie 287
Tab. 4.15.4: Einsparpotential bei Protstatamitteln ohne Ersetzungen 288
Tab. 4.15.5: Einsparpotential bei Protstatamitteln mit Ersetzungen 288
Tab. 4.16.1: Verordnung von Glaukommitteln (S01E) und Mydriatika (S01F) 293
Tab. 4.16.2: Einsparpotential bei Glaukommitteln ohne Ersetzungen. 293
Tab. 4.16.3: Verordnung von weiteren Ophtalmika sowie von Otologika. 294
Tab. 5.1.1: Übersicht über das Einsparpotential ausgewählter ATC-Gruppen 298

6.2. Verzeichnis der Abbildungen

Alle Abbildungen wurden vom Autor selbst erstellt.
Titelbild: „Land der Medikamente“ © Dr. Wietzorrek 2012

Abb. 2.1.1: Kennzahlen von Gesundheitssystemen verschiedener Länder sowie der Eurozone im Vergleich 11
Abb. 2.1.2: Entwicklung von Gesundheitskosten und Kosten für Heilmittel (Arzneimittel und Heilbehelfe). 12
Abb. 2.3.1: Entwicklung der Rezeptgebühr und der Einnahmen aus der Rezeptgebühr. 14
Abb. 2.4.1: Anteile der Verordnungen (nach Packungen) und Kosten der Box-Kategorien des Erstattungskodex 16
Abb. 2.4.2: Detail aus Abb. 2.4.1. 16
Abb. 2.4.3: Kosten pro Verordnung (€) der Box-Kategorien des Erstattungskodex. 17
Abb. 2.8.1: Entwicklung von Umsatzerlös und Mitarbeiterzahlen in der pharmazeutischen Industrie. 23
Abb. 3.1.1: Kosten und Verordnungen der Jahre 2006-2014; 25
Abb. 3.1.2: Kosten und Kosten pro Verordnung (Packung). 26
Abb. 3.1.3: Darstellung der Veränderung von Kosten, Verordnungen und Kosten pro Verordnung im Vergleich zum jeweiligen Vorjahr. 26
Abb. 3.1.4: Darstellung der Kostenentwicklungen der fünf umsatzstärksten ATC-Hauptgruppen. 27
Abb. 3.2.1 Generika-Anteil an den Gesamtverordnungen (Generikafähiger Markt). 32
Abb. 3.3.1: Verordnungen von Biosimilars und Einsparpotential am Beispiel von Filgrastim und Somatotropin. 33
Abb. 4.1.1: Kostenentwicklungen umsatzstarker Indikationsgruppen. 37
Abb. 4.1.2: Kostenentwicklungen weiterer umsatzstarker Indikationsgruppen. 37
Abb. 4.2.1: Verordnungen der wichtigsten Arzneimittelgruppen mit Hauptwirkung auf ZNS. 38
Abb. 4.2.2: Kosten der wichtigsten Arzneimittelgruppen mit Hauptwirkung auf das ZNS. 39
Abb. 4.2.3: Kosten und Verordnungen von „neuen“ und „alten“ Antiepileptika 41
Abb. 4.2.4: Kostenentwicklung der Antiepileptika (ohne Benzodiazepine). 41
Abb. 4.2.5: Übersicht über Kosten der Parkinsonmittel 46
Abb. 4.2.6: Übersicht über Verordnungen der Parkinsonmittel (DDD). 46
Abb. 4.2.7: Verordnungen (DDD) und Kosten pro DDD von Antipsychotika nach Typ 51
Abb. 4.2.8: Kosten von Antipsychotika 52
Abb. 4.2.9: Verordnung der Antipsychotika nach Potenz 52
Abb. 4.2.10: Verordnungen (DDD) der Antidepressiva nach Gruppen. 58
Abb. 4.2.11: Kosten der Antidepressiva 58
Abb. 4.2.12: DDD-Kosten von Trizyklika, SSRIs, SNRIs und weiterer Substanzen („Andere“). 59
Abb. 4.2.13: Überblick über die Kostenentwicklung von Antidementiva. 66
Abb. 4.2.14: Übersicht über die Verordnung von Antidementiva. 66
Abb. 4.2.15: Kosten pro DDD bei Antidementiva. 67
Abb. 4.2.16: Kosten von Hypnotika, Tranquillantien und Anxiolytika. 72
Abb. 4.2.17: Verordnung von Hypnotika, Tranquillantien und Anxiolytika. 73
Abb. 4.2.18: Verordnungen der 3 meistverordneten Mitteln zur Opiat-Substitution. 78
Abb. 4.2.19: Kosten der 3 umsatzstärksten Substanzen zur Behandlung von Opiat-Abhängigkeit. 78
Abb. 4.2.20: Kosten und Verordnungen von Psychostimulanzien. 81
Abb. 4.2.21: Verordnungen von Antivertiginosa, Parasympathomimetika und weiteren Psychpharmaka 83
Abb. 4.2.22: Kosten von Antivertiginosa, Parasympathomimetika und weiteren Psychpharmaka 84
Abb. 4.3.1: Verordnungen von Immunsuppressiva. 89
Abb. 4.3.2: Kosten von Immunsuppressiva 89
Abb. 4.3.3: Kosten und Verordnung von Immunstimulanzien, 2006-2014. 94
Abb. 4.3.4: Verordnung und Kosten von Immunglobulinen 97
Abb. 4.4.1: Verordnungen von Substanzen zur Therapie von Herz-Kreislauferkrankungen 100
Abb. 4.4.2: : Kosten bei Substanzen zur Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. 100
Abb. 4.4.3: Verordnung von ACE-Hemmern und ARBs (Sartanen). 103
Abb. 4.4.4: Kosten von ACE-Hemmern und ARBs (Sartanen) 103
Abb. 4.4.5: Verordnungen von Betablockern incl. Kombinationspräparaten (äDDD) 114
Abb. 4.4.6: Kosten von Betablockern incl. Kombinationspräparaten 114
Abb. 4.4.7 : Verordnungen von Kalzium-Antagonisten. 119
Abb. 4.4.8 : Kosten von Kalzium-Antagonisten. 119
Abb. 4.4.9: Verordnungen von Diuretika (rein und Kombinationen zweier Diuretika). 123
Abb. 4.4.10: Kosten von Diuretika (rein und Kombinationen zweier Diuretika) 124
Abb. 4.4.11: Verordnungen von weiteren Antihypertensiva. 128
Abb. 4.4.12: Kosten von weiteren Antihypertensiva. 128
Abb. 4.4.13: Verordnungen von Herzglycosiden, Antiarrhythmika (Klassen I und III) und Stimulantien 133
Abb. 4.4.14: Kosten von Herzglycosiden, Antiarrhythmika (Klassen I und III) und Stimulantien. 133

Abb. 4.4.15: Kosten und Verordnungen von „anderen Substanzen mit direkter Wirkung auf das Herz“. 136
Abb. 4.4.16: Verordnungen von Antianginosa. 136
Abb. 4.4.17: Kosten von Antianginosa. 137
Abb. 4.4.18 Kosten und Verordnungen (Packungen) von peripheren Vasodilatatoren und Vasoprotektoren 141
Abb. 4.5.1: Verordnungen von Antibiotika-Gruppen. 146
Abb. 4.5.2: Kosten von Antibiotika-Gruppen. 146
Abb. 4.5.3: Kosten und Verordnung von Tuberkulostatika und Antimykotika. 151
Abb. 4.5.4: Verordnungen von Virostatika nach Indikationen. 153
Abb. 4.5.5: Kosten bei Virostatika nach Indikationen 153
Abb. 4.6.1: Verordnung von Gerinnungshemmern. 160
Abb. 4.6.2: Kosten von Gerinnungshemmern. 160
Abb. 4.6.3: Verordnungen von Antihämorrhagika. 166
Abb. 4.6.4: Kosten von Antihämorrhagika 167
Abb. 4.6.5: Verordnungen von EPO und Grastimen (G-CSF). 170
Abb. 4.6.6: Kosten von Erythropoetinen (EPO) und Grastimen (G-CSF) 171
Abb. 4.6.7: Verordnung von Eisenpräparaten, Vitamin B_{12} und Folsäure. 171
Abb. 4.6.8: Kosten von Eisenpräparaten, Vitamin B_{12} und Folsäure 172
Abb. 4.6.9: Verordnungen und Kosten von Humanalbumin. 175
Abb. 4.7.1: Verordnungen von Lipidsenkern 179
Abb. 4.7.2: Kosten von Lipidsenkern 179
Abb. 4.7.3: Kosten und Verordnungen in der Therapie des Diabetes mellitus. 186
Abb. 4.7.4: Verordnungen von oralen Antidiabetika. 188
Abb. 4.7.5: Kosten von oralen Antidiabetika. 188
Abb. 4.7.6: Kosten und Verordnungen in der Therapie der Gicht (ohne Glucocorticoide und NSAR). 197
Abb. 4.8.1: Verordnungen von Substanzgruppen zur Therapie von Tumoren. 199
Abb. 4.8.2: Kosten der Substanzgruppen zur Therapie von Tumoren. 200
Abb. 4.9.1: Verordnungen (nach DDD) und Kosten bei Rhinologika und Mitteln bei Husten und Erkältung. 207
Abb. 4.9.2: Kosten und Verordnungen von Präparaten zur Therapie von Asthma und COPD nach Art der Verabreichnung 210
Abb. 4.9.3: Verordnung von inhalativen Präparaten zur Therapie von Asthma und COPD. 211
Abb. 4.9.4: Kosten von inhalativen Präparaten zur Therapie von Asthma und COPD. 211
Abb. 4.9.5: Kosten und Verordnungen von systemischem Präparaten zur Therapie von Asthma und COPD (ohne Glucocorticoide). 212
Abb. 4.9.6: Verordnung von Antihistaminika nach Generationen 217
Abb. 4.9.7: Kosten von Antihistaminika nach Generationen. 217
Abb. 4.10.1: Verordnungen von Magentherapeutika 223
Abb. 4.10.2: Kosten von Magentherapeutika 223
Abb. 4.10.3: Verordnungen von Arzneimitteln für funktionelle gastrointestinale Störungen und Antiemetika. 228
Abb. 4.10.4: Kosten von Arzneimitteln für funktionelle gastrointestinale Störungen und Antiemetika. 228
Abb. 4.10.5: Verordnung von Präparaten zur Therapie von Verdauungsstörungen. 230
Abb. 4.10.6: Kosten bei Präparaten zur Therapie von Verdauungsstörungen. 230
Abb. 4.11.1: Verordnung von Schmerzmitteln 235
Abb. 4.11.2: Kosten von Schmerzmitteln. 235
Abb. 4.11.3: Verordnungen von NSAR/NSAIDs. 237
Abb. 4.11.4: Kosten von NSAR/NSAIDs. 237
Abb. 4.11.5: Kosten und Verordnung von starken und schwachen Opiaten. 243
Abb. 4.11.6: Verordnung von Opiaten, 2006-2014. 245
Abb. 4.11.7: Kosten von Opiaten, 2006-2014. 245
Abb. 4.11.8: Verordnung von starken Opiaten nach Galenik. 246
Abb. 4.11.9: Kosten von starken Opiaten nach Galenik. 246
Abb. 4.12.1: Verordnungen von Osteoporosemitteln. 254
Abb. 4.12.2 Kosten von Osteoporosemitteln. 255
Abb. 4.13.1: Kosten und Verordnung von Geschlechtshormonen zur systemischen Anwendung 260
Abb. 4.13.2: Kosten und Verordnungen von systemischen Glucocortikoiden. 266
Abb. 4.13.3: Kosten und Verordnungen von Schilddrüsenpräparaten 268
Abb. 4.14.1: Verordnungen (Packungen) von Dermatika nach ATC-2. 270
Abb. 4.14.2: Verordnungen (Packungen) von Aknetherapeutika. 276
Abb. 4.14.3: Kosten von Akne-Therapeutika 277
Abb. 4.15.1: Verordnungen von Gynäkologika 281
Abb. 4.15.2: Kosten von Gynäkologika. 281
Abb. 4.15.3: Verordnungen von Urologika und Mitteln bei Prostatahyperplasie. 284
Abb. 4.15.4: Kosten bei Urologika und Mitteln bei Prostatahyperplasie. 284
Abb. 4.16.1: Verordnungen von Arzneimitteln zur Verwendung an Auge und Ohr. 290
Abb. 4.16.2: Kosten von Arzneimitteln zur Verwendung an Auge und Ohr. 290
Abb. 5.1.1: Einsparpotentiale 2014 296
Abb. 5.1.2: Arzneimittelkosten und Kosten bei kostenoptimierter Substanz- bzw. Präparatewahl, 2014 296
Abb. 5.1.3: Einsparpotential der umsatzstärksten Indikationsgruppen. 299

6.3. ATC-Codes (Level 2, 2014)

A: Alimentäres System und Stoffwechsel
- A01: Stomatologika
- A02: Mittel bei säurebedingten Erkrankungen
- A03: Mittel bei funktionellen GI-Störungen
- A04: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit
- A05: Gallen und Lebertherapie
- A06: Laxantien
- A07: Antidiarrhoika und Intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva
- A08: Antiadiposita, außer Diätprodukte
- A09: Digestiva, einschl. Enzyme
- A10: Antidiabetika
- A11: Vitamine
- A12: Mineralstoffe
- A13: Tonika
- A14: Anabolika zur systemischen Anwendung
- A15: Appetit stimulierende Mittel
- A16: Andere Mittel für das alimentäre System und Stoffwechsel

B: Blut und blutbildende Organe
- B01: Antithrombotische Mittel
- B02: Antihämorrhagika
- B03: Antianämika
- B05: Blutersatzmittel und Perfusionslösungen
- B06: Andere Hämatologika

C: Cardiovasculäres System
- C01: Herztherapie
- C02: Antihypertonika
- C03: Diuretika
- C04: Periphere Vasodilatatoren
- C05: Vasoprotektoren
- C06: Andere Herz & Kreislaufmittel
- C07: Beta-Adrenorezeptoren-Antagonisten
- C08: Kalziumkanalblocker
- C09: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System
- C10: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen

D: Dermatika
- D01: Antimykotika zur dermatologischen Anwendung
- D02: Emmolientia und Hautschutzmittel
- D03: Zubereitungen zur Behandlung von Wunden & Geschwüren
- D04: Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.
- D05: Psoriatica
- D06: Antibiotika u. Chemotherapeutika zur dermatolog. Anwendung
- D07: Corticosteroide, Dermatologische Zubereitungen
- D08: Antiseptika und Desinfektionsmittel
- D09: Medizinische Verbände
- D10: Aknemittel
- D11: Andere Dermatika

G: Urogenitalsystem und Sexualhormone
- G01: Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika
- G02: Andere Gynäkologika
- G03: Sexualhormone und andere Modulatoren des Genitalsystems
- G04: Urologika

H: Hormone, systemisch (ohne Sexualhormone)
- H01: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga
- H02: Corticosteroide zur systemischen Anwendung
- H03: Schilddrüsentherapie
- H04: Pankreashormone
- H05: Kalziumhomöostase

J: Antiinfektiva für die systemische Gabe
- J01: Antibiotika zur systemischen Anwendung
- J02: Antimykotika zur systemischen Anwendung
- J04: Mittel gegen Mykobakterien
- J05: Antivirale Substanzen zur systemischen Anwendung
- J06: Immunsera und Immunglobuline
- J07: Impfstoffe

L: Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen
- L01: Antineoplastische Mittel
- L01B: Antimetabolite
- L02: Endokrine Therapie
- L02A: Hormone und entsprechende Wirkstoffe
- L02B: Hormon-Antagonisten und entsprechende Wirkstoffe
- L03: Immunstimulanzien
- L04: immunsuppressive Substanzen

M: Muskel- und Skelettsystem
- M01: Antiphlogistika und Antirheumatika
- M02: Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen
- M03: Muskelrelaxanzien
- M04: Gichtmittel
- M05: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen
- M09: Andere Mittel z. Behandlung v. Muskel- u. Skeletterkr.

N: Nervensystem
- N01: Anästhetika
- N02: Analgetika
- N03: Antiepileptika
- N04: Antiparkinsonmittel
- N05: Psycholeptika
- N06: Psychoanaleptika
- N07: Andere Mittel für das Nervensystem

P: Antiparasitäre Substanzen, Insektizide, Repellenzien
- P01: Mittel gegen Protozoenerkrankungen
- P02: Antihelmintika
- P03: Mittel gegen Ektoparasiten

Q: Veterinärmedizinische Arzneimittel

R: Respirationstrakt
- R01: Rhinologika
- R02: Hals- und Rachentherapeutika
- R03: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen
- R04: Brusteinreibungen und andere Inhalate
- R05: Husten- und Erkältungspräparate
- R06: Antihistaminika zur systemischen Anwendung
- R07: Andere Mittel für den Respirationstrakt

S: Sinnesorgane
- S01: Ophtalmika
- S02: Otologika
- S03: Ophtalmolog. und otolog. Zubereitungen

V: Verschiedene
- V01: Allergene
- V03: Alle übrigen therapeutischen Mittel
- V04: Diagnostika
- V06: Allgemeine Diätetika
- V07: Alle übrigen nichttherapeutischen Mittel
- V08: Kontrastmittel
- V09: Radiodiagnostika
- V10: Radiotherapeutika
- V20: Wundverbände
- V60: Homöopathika und Anthroposophika
- V70: Rezepturen
- V90: Sondergruppen

6.4. Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
Abb.	Abbildung
ACC	Azetylzystein
ACC	American Cardiologists' Convention
ACE	Angiotensin converting enzyme
äDDD	definierte Äquivalent-Tagesdosis
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ADP	Adenosin-Diphosphat
AEP	Apothekeneinstandspreis
AHA	American Heart Association
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome, Erworbenes Immunschwächesyndrom
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
ASS	Acetylsalizylsäure
ASVG	Allgemeines Sozialversicherungsgesetz
ATC	Anatomisch-Therapeutische-Chemische Klassifikation
AURES	Österreichischer Antibiotikaresistenz-Bericht
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
BCG	Bacille Galmette-Guerin
BGBl	Bundesgesetzblatt
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPO	Benzylperoxid
BVA	Versicherungsanstalt öffentlich Bediensteter
CA	Karzinom
CD	Cluster of differentiation
CF	Cystische Fibrose, Mykoviszidose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CML	Chronische lymphatische Leukämie
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronische obstruktive Lungenerkrankung
COX	Zyklooxygenase
CSF	Koloniestimulierender Faktor
DACH	Deutschland, Österreich, Schweiz
DDD	Defined Daily Dose, definierte Tagesdosis
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nervenheilkunde
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DMARD	disease modifying antirheumatic drug
DOAK	Direktes orales Antikoagulans
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
DPP	Dipeptylpeptidase
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EAP	European Association for Palliative Care
EAS	European Atherosclerosis Society
EGFR	Epithelial Growth Factor Receptor
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKO	Erstattungskodex
ELGA	Elektronische Gesundheitsakte
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur
EPhMRA	European Pharmaceutical Market Research Association
EPO	Erythrpoetin
ESC	European Socoety for Cardiology
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
EU	Europäische Union
FDA	food and drug administration, US-Amerikanisches Pendant zur EMA
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GCSF	Graulozyten-Koloniestimulierender Faktor
GERMAP	Bericht über den Antibiotikaverbrauch [...] und Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland
GIST	Gastointestinaler Stromatumor
GLP	Glucagon-Like-Protein
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
GSBG	Gesundheit- und Sozialbereich-Beihilfengesetz
HCT	Hydrochlorothiazid
HEK	Heilmittelevaluierungskommission
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HIT	Heparininduzierte Thrombopenie
HKL	Herz-Kreislaufsystem

HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
i.v.	intravenös
ILAE	International League Against Epilepsy, Internationale Liga gegen Epilepsie
INH	Isonicotinsäurehydrazid, Isoniacid
INR	international normalized ratio
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISDN	Isosorbit-Dinitrat
ISMN	Isosorbit-Mononitrat
ITP	immunthrobozytopenische Purpura
IUD	intrauterine device („Spirale“)
KG	Körpergewicht
KVP	Kassenverkaufspreis
LABA	long acting beta agonist
LAMA	long acting muscarinic agonist
LDL	Low density lipoprotein
LMWH	low molecular weight heparin, niedermolekulares Heparin
MAO	Monoaminoxidase
MAOI	MAO-Inhibitor, MAO-Hemmer
Mio.	Million(en)
Mrd.	illiarde(n)
MS	Multiple Sklerose
MTX	Metothrexat
NARI	Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
NASR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NERD	non-erosive reflux disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NO	Stickstoffmomoxid
NSAID	non steriodal antiinflammatory drug
NSMRI	Nichtselektiver Monoamin-Reuptake-Inhibitor
NYHA	New York Heart Association
ÖBB	Österreichische Bundesbahn
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
OTC	over-the-counter (rezeptfreies Arzneimittel)
pAVK	periphere arterielle Verschlusserkrankung
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PDE	Phosphodiesterase
PDGF	Platelet derived growth factor receptor
PPARα	Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PTH	Parathormon
PUVA	Psoralen plus UV-A, Photochemotherapie
PVP	Polyvinylpyrrolidon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem
RCT	randomised controlled trial, randomisierte kontrollierte klinische Studie
RIMA	reversible inhibitor of monoamine oxidase
s.c.	subcutan
SABA	short acting beta agonist
SAMA	short acting muscarinic agonist
SERD	selective estrogen receptor degrader
SERM	selective estrogen receptor modulator
SLE	Systemische Lupus erythematodes
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selective serotonine reuptake inhibitor, Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Tab.	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
TPMT	Thiopurin-S-Methyltransferase
TTS	Transdermales Therapeutisches System
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
USt	Umsatzsteuer
UStG	Umsatzsteuergesetz
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
Veränd.	Veränderung
Vit.	Vitamin
WHO	Word Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
WHOCC	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology
WKÖ	Österreichische Wirtschaftskammer
WPW	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

6.5. Arzneimittelverzeichnis

A

Abacavir - 156
Abatacept - 90
Abilify - 53
Abiratenon - 204
Abschwellende Substanzen - 294
Abseamed - 173
Acaprosat - 79
Acarbose - 190
Accupro - 104
Accuzide - 105
Acecomb - 105
Acelisino Comp. - 105
Acemetacin - 239
Acemin - 104
Acenocoumarol - 164
Acetan - 104
Acetazolamid "Agepha" - 293
Acetylcystein - 209
Acetylcystein "Hexal" - 209
Acetylsalizylsäure - 164
Aciclobene - 156
Aciclostad - 156
Aciclovir - 156, 272, 294
Aciclovir "1A Pharma" - 156
Aciclovir "Genericon" - 156
Acipimox - 182
Acitretin - 275
Aclasta - 257
Aclidiniumbromid - 214
Aclop - 164
Acne Cordes - 278
Aconex - 294
Actiq - 247
Activelle - 262
Actonel - 257
Actos - 190
Actrapid - 191
Acular - 294
Adalat - 120
Adalimumab - 90
Adamantinderivate - 47
Adamon - 247
Adapalen - 278
Adcirca - 130
Adefovir - 156
Adempas - 130
Adenuric - 197
Adjuvin - 61
Adolomed - 241
Adolorin - 239
Adport - 90
Adrenalin - 135
Advagraf - 90
Advantan - 274
Advate - 167
Aedon - 53
Aerius - 218
Aerocef - 147
Aerocortin - 214
Aeromuc - 209
Afinitor - 202
Agaffin - 232
Agiocur - 232
Agiolax - 232
Aglandin Retard - 287
Agnofem - 283
Agnucaston - 283
Agomelatin - 62
Agopton - 224
Akineton - 47
Akistan - 293
Aknichthol - 278
Aktiferrin - 173
Aktiferrin Comp. - 173
Alapril - 104
Albendazol - 149
Albiomin - 175
Albumin - 175
Albumin-Tannat - 233
Albunorm - 175
Aldactone - 125
Aldactone-Saltucin Forte - 125
Aldara - 272
Aldometil - 130
Aldosteron - 267
Alendris - 257
Alendronat - 257
Alendronsäure "Arcana" - 257
Alendronsäure "Bluefish" - 257
Alendronsäure "Interpharm" - 257
Alendronsäure "Ratiopharm" - 257
Alendronsäure "Sandoz" - 257
Alendronstad - 257
Aleptan - 53
Alfacalcidol - 257
Alfuzosin - 287
Alfuzosin "Stada" - 287
Algesal - 240
Alginat - 225
Aliskiren - 107
Aliskiren/Amlodipin - 107
Aliskiren/HCT - 107
Alisma - 263
Alkeran - 202
Allergo-Comod - 208
Allergodil - 208, 218, 294
Allernon - 218
Allopurinol - 197
Allopurinol "G.L." - 197
Allopurinol "Genericon" - 197
Allopurinol "Hexal" - 197
Allopurinol "Sandoz" - 197
Allostad - 197
Alna Retard - 287
Alodan - 247
Alogliptin - 190
Alpha1-Antitrypsin - 167
Alphagan - 293
Alprastad - 74
Alprazolam - 74
Alprazolam "Ratiopharm" - 74
Alprostadil - 135
Alprostapint - 135
Alvesco - 214
Amantadinsulfat - 47
Amaryl - 190
Ambrisentan - 130
Ambrobene - 209
Ambrohexal - 209
Ambroxol - 209
Ambroxol "1A Pharma" - 209
Ambroxol "Genericon" - 209
Ambroxol/Clenbuterol - 209
Amelior - 107
Amelior Plus - 107
Ameluz - 202
Amidephrin - 208
Amikacin - 148
Amilorid/HCT - 125
Amilostad Hct - 125
Aminoglykoside - 148
Aminolaevulinsäure - 202
Amiodaron - 135
Amisulprid - 53
Amitryptilin - 62
Amitryptilin-Komb. - 62
Amlodibene - 120
Amlodilan - 120
Amlodinova - 120
Amlodipin - 120
Amlodipin "1A Pharma" - 120
Amlodipin "Actavis" - 120
Amlodipin "Bluefish" - 120
Amlodipin "G.L." - 120
Amlodipin "Genericon" - 120
Amlodipin "Hexal" - 120
Amlodipin "Interpharm" - 120
Amlodipin "Mylan" - 120
Amlodipin "Plus Pharma" - 120
Amlodipin "Sandoz" - 120
Amlodipin "Stada" - 120
Amlodipin "Teva" - 120
Amoclanhexal - 147
Amoxicillin - 147
Amoxicillin "Ratiopharm" - 147
Amoxiclavulan "1A Pharma" - 147
Amoxicomp "Genericon" - 147
Amoxilan - 147
Amoxiplus "Ratiopharm" - 147
Amoxistad - 147
Amoxistad Plus - 147
Ampho-Moronal - 221, 233
Amphotericin B - 152, 221, 233
Amphotericin-B „BMS“ - 152
Ampicillin+Enzyminhib. - 147
Amykal - 272
Anaerobex - 149
Anafranil - 62
Anagrelid - 202
Anakinra - 90
Anastrolan - 204
Anastrozol - 204
Anastrozol "Actavis" - 204
Anastrozol "Arcana" - 204
Anastrozol "Bluefish" - 204
Anastrozol "Genericon" - 204
Anastrozol "Kabi" - 204
Anastrozol "Medico Uno" - 204
Anastrozol "Ranbaxy" - 204
Anastrozol "Ratiopharm" - 204
Anastrozol "Sandoz" - 204
Anastrozol "Stada" - 204
Andriol - 262
Androbloc - 204
Androcur - 263
Androcur Depot - 263
Androdiane - 263
Androfin - 287
Angeliq - 262
Antabus - 79
Antazida - 225
Antiallergika - 294
Antiarrhythmika (Kl. I und III) - 135
Antibiophilus - 233
Antibiotika zur top. Anwendung - 272
Antiemetika u.Mittel gg. Übelkeit - 232
Antiflat - 232
Antivertiginosa - 84
Anxiolit - 74
Anxiolytika - 74
Apidra - 191

Apihepar - 232
Apixaban - 164
Apo-Go - 47
Apomorphin - 47
Apraclonidin - 293
Aprednislon - 267
Aprepitant - 232
Aptivus - 156
Aquaphoril - 125
Aquatears - 294
Aranesp - 173
Arava - 90
Arcoxia - 239
Aredia - 257
Arefam - 262
Aricept - 69
Arimidex - 204
Aripiprazol - 53
Aristocor - 135
Arixtra - 164
Arlevert - 84
Aromasin - 204
Artamin - 240
Arthrotec - 239
Artzal - 240
Arulatan - 293
Arzneimittel f. funkt. gastrointestinale Störungen - 232
Asasantin - 164
Ascalan - 130
Ascorbisal - 241
Asenapin - 53
Aspirin - 241
Aspirin Protect - 164
Aspro - 241
ASS - 164, 241
Ass "Genericon" - 241
Ass "Hexal" - 164
ASS-Kombinationen - 241
Astec - 247
Astonin-H - 267
Atacand - 106
Atacand Plus - 107
Atarax - 74
Atazanavir - 156
Atehexal - 115
Atenolan - 115
Atenolan Comp. - 115
Atenolol - 115
Atenolol "1A Pharma" - 115
Atenolol "Genericon" - 115
Atenolol "Genericon" - 115
Atenolol "Ratiopharm" - 115
Atenolol "Stada" - 115
Atenolol/Chlortalidon - 115
Ätherische Öle - 287
Atomoxetin - 82
Atorvadivid - 180
Atorvalan - 180
Atorvastatin - 180
Atorvastatin "1A Pharma" - 180
Atorvastatin "Actavis" - 180
Atorvastatin "Bluefish" - 180
Atorvastatin "Easypharm" - 180
Atorvastatin "G.L." - 180
Atorvastatin "Genericon" - 180
Atorvastatin "Krka" - 180
Atorvastatin "Pfizer" - 180
Atorvastatin "Plus Pharma" - 180
Atorvastatin "Ranbaxy" - 180
Atorvastatin "Ratiopharm" - 180
Atorvastatin "Sandoz" - 180
Atorvastatin "Stada" - 180
Atorvastatin/Amlodipin - 182
Atripla - 156
Atropin - 232
Atropin "Nycomed" - 232
Atrovent - 214
Augmentin - 147
Aureocort - 274
Aurorix - 62
Avamys - 208
Avelox - 149
Avodart - 287
Avonex - 95
Axitinib - 202
Axura - 69
Azacitidin - 202
Azarga - 293
Azathioprin - 90
Azathioprin "Hexal" - 90
Azelainsäure - 278
Azelastin - 208, 218, 294
Azelastin/Fluticason - 208
Azetazolamid - 293
Azilect - 47
Azithromycin - 148, 294
Azithromycin "1A Pharma" - 148
Azithromycin "Actavis" - 148
Azithromycin "Arcana" - 148
Azithromycin "Genericon" - 148
Azithromycin "Plus Pharma" - 148
Azithromycin "Ratiopharm" - 148
Azithromycin "Sandoz" - 148
Azithromycin "Stada" - 148
Azopt - 293
Aztreonam - 147
Azyter - 294

B

Bacitracin/Neomycin - 272
Bactroban - 272
Bakterienlysat - 287
Balanca - 262
Bambec - 214
Bambuterol - 214
Baneocin - 272
Baraclude - 156
Baypress - 120
Bcg "Medac" - 95
BCG-Impfstoff - 95
Beclomet - 214
Beclomethason - 214
Belara - 262
Belatacept - 90
Belimumab - 90
Bellgyn "Ratiopharm" - 263
Beloc - 115
Bemiparin - 164
Bendamustin - 202
Benefix - 167
Benlysta - 90
Ben-U-Ron - 241
Benzaknen - 278
Benzathin-Penicillin - 147
Benzoylperoxid - 278
Benzydamin - 283
Benzyldiamin - 221
Benzylpenicillin - 147
Beriate - 167
Berodual - 214
Berodualin - 214
Berotec - 214
Beta Adalat - 115
Betaferon - 95
Betahistin - 84
Betahistin "Actavis" - 84
Betahistin "Arcana" - 84
Betahistin "Ratiopharm" - 84
Betaisodona - 282
Betamethason - 267, 274
Betaserc - 84
Betaxolol - 293
Betmiga - 287
Betnesol - 267, 294
Betnovate - 274
Betoptic - 293
Bexaroten - 202
Bezafibrat - 182
Bezafibrat "1A Pharma" - 182
Bezafibrat "Genericon" - 182
Bezafibrat "Ratiopharm" - 182
Bezalip - 182
Bezastad - 182
Bicalutamid - 204
Bicalutamid "Actavis" - 204
Bicalutamid "Bluefish" - 204
Bicalutamid "G.L." - 204
Bicalutamid "Genericon" - 204
Bicalutamid "Hikma" - 204
Bicalutamid "Kabi" - 204
Bicalutamid "Plus Pharma" - 204
Bicalutamid "Ranbaxy" - 204
Bicalutamid "Ratiopharm" - 204
Bicalutamid "Stada" - 204
Biklin - 148
Bilokord - 115
Bimatoprost - 293
Binocrit - 173
Biocef - 147
Bioflorin - 233
Biperiden - 47
Bisacodyl - 232
Bisocor - 115
Bisolvon - 209
Bisoprolol - 115
Bisoprolol "1A Pharma" - 115
Bisoprolol "Accord" - 115
Bisoprolol "Arcana" - 115
Bisoprolol "Ratiopharm" - 115
Bisoprolol "Sandoz" - 115
Bisoprolol Comp "Ratiopharm" - 115
Bisoprolol/HCT - 115
Bisoprolol-Hct "Arcana" - 115
Bisoprolol-Hct "Sandoz" - 115
Bisostad - 115
Bisostad Plus - 115
Blopress - 106
Blopress Plus - 107
Boceprevir - 156
Bondronat - 257
Bonefos - 257
Bonviva Infusionslösung - 257
Bornaprin - 47
Bosentan - 130
Bosulif - 202
Bosutinib - 202
Bramitob - 148
Bretaris - 214
Bricanyl - 214
Brilique - 164
Brimonidin - 293
Brimonidin "Arcana" - 293
Brintellix - 62
Brinzolamid - 293
Brivudin - 156
Bromazepam - 74
Bromazepam "Genericon" - 74
Bromfenac - 294

Bromhexin - 209
Bromocriptin - 47, 283
Bronchitol - 209
Broncho-Vaxom - 95
Brotizolam - 74
Brufen - 239
Buconif - 120
Budesonid - 208, 214
Budiair - 214
Budo-San - 233
Bumetanid - 125
Bupensan - 79
Buprenorphin - 79, 247
Buprenorphin "Hexal" - 79
Buprenorphin/Naloxon - 79
Bupropion - 62
Burinex "Leopold" - 125
Buronil - 53
Buscapina - 232
Buscapina Plus - 232
Buscopan - 232
Buserelin - 204
Butylscopolamin - 232
Bydureon - 190
Byetta - 190

C

Cabaseril - 47
Cabergolin - 283
Cabergolin - 47
Caduet - 182
Calciduran Vit. D3 - 257
Calcineurin-Hemmer - 90
Calcipotriol - 275
Calcipotriol-Komb. - 275
Calcitonin - 257
Calcitonin "Novartis" - 257
Calcitriol - 257
Kalzium - 257
Kalzium "Fresenius" - 257
Kalzium+Vitamin D - 257
Kalzium-Carbasalat - 241
Cal-D-Vita - 257
Calmaben - 218
Calmolan - 47
Campral - 79
Canagliflozin - 190
Canakinumab - 90
Candeblo - 106
Candeblo Plus - 107
Candesarcomp - 107
Candesartan - 106
Candesartan "1A Pharma" - 106
Candesartan "Actavis" - 106
Candesartan "Arcana" - 106
Candesartan "G.L." - 106
Candesartan "Genericon" - 106
Candesartan "Krka" - 106
Candesartan "Plus Pharma" - 106
Candesartan "Ratiopharm" - 106
Candesartan "Sandoz" - 106
Candesartan "Stada" - 106
Candesartan/HCT - 107
Candesartan/Hct "1A Pharma" - 107
Candesartan/Hct "Actavis" - 107
Candesartan/Hct "Arcana" - 107
Candesartan/Hct "G.L." - 107
Candesartan/Hct "Krka" - 107
Candesartan/Hct "Plus Pharma" - 107
Candesartan/Hct "Ratiopharm" - 107
Candesartan/Hct "Sandoz" - 107
Candesartan/Hct "Stada" - 107
Candibene - 272, 282
Candio - 272
Canesten - 272, 282
Cannabinoide - 241
Capecel - 202
Capecitabin - 202
Capecitabin "Accord" - 202
Capecitabin "Fresenius Kabi" - 202
Capecitabin "Medac" - 202
Capecitabin "Sandoz" - 202
Capecitabin "Stada" - 202
Capecitabin "Teva" - 202
Capozide - 105
Captopril - 104
Captopril "Ratiopharm" - 104
Captopril/HCT - 105
Captopril-Hct "Ratiopharm" - 105
Carbamazepin - 42
Carbapeneme - 147
Carbo - 233
Carbo Medicinalis "Sanova" - 233
Carboplatin - 202
Carboplatin "Accord" - 202
Carmellose - 221
Carvedilol - 115
Carvedilol "1A Pharma" - 115
Carvedilol "Alternova" - 115
Carvedilol "Genericon" - 115
Carvedilol "Hexal" - 115
Carvedilol "Ratiopharm" - 115
Carvedilol "Sandoz" - 115
Carvedilol "Stada" - 115
Carvedilol/HCT - 115
Casodex - 204
Catapresan - 130
Cayston - 147
Cec "Hexal" - 147
Ceclor - 147
Cefaclor - 147
Cefalexin - 147
Cefastad - 147
Cefixim - 147
Cefixim "Hexal" - 147
Cefotrix - 147
Cefpodoxim - 147
Ceftriaxon "Delevo" - 147
Ceftriaxon "Kabi" - 147
Ceftriaxon "Mip" - 147
Ceftriaxon "Sandoz" - 147
Cefuroxim - 147
Cefuroxim "1A Pharma" - 147
Cefuroxim "Hexal" - 147
Cefuroxim "Sandoz" - 147
Celebrex - 239
Celecoxib - 239
Celestan Biphase - 267
Cellcept - 90
Celsentri - 156
Cenipres - 105
Ceolat - 232
Cephalobene - 147
Cephalosporine - 147
Cerazette - 262
Cerebokan - 69
Cerebryl - 69, 82
Ceremin - 69
Certican - 90
Certoparin - 164
Certulizumab - 90
Cetirhexal - 218
Cetiristad - 218
Cetirizin - 218
Cetirizin "Actavis" - 218
Cetirizin "Genericon" - 218
Cetirizin "Ratiopharm" - 218
Cetirizin "Sandoz" - 218
Champix - 79
Chinolone - 149
Chlorambucil - 202
Chloramphenicol - 294
Chlorhexamed - 221
Chlorhexidin - 221
Chlormadinone/Ethinylestradiol - 262
Chloroquin - 240
Chlorprothixen - 53
Chlortalidon - 125
Cholestagel - 182
Cholib - 182
Cholinsalizylat - 221
Chondroitinsulfat - 239
Cialis - 287
Ciclesonid - 214
Ciclopirox - 272
Ciclosporin - 90
Ciflox - 149
Cilazapril - 104
Cilazapril/HCT - 105
Ciloxan - 294
Cimetidin - 225
Cimetidin "Genericon" - 225
Cimzia - 90
Cinacalcet - 257
Cinnarizin-Komb. - 84
Cipralex - 61
Ciprofloxacin - 149, 294
Ciprofloxacin "1A Pharma" - 149
Ciprofloxacin "Arcana" - 149
Ciprofloxacin "Genericon" - 149
Ciprofloxacin "Hexal" - 149
Ciprofloxacin "Krka" - 149
Ciprofloxacin "Ranbaxy" - 149
Ciprofloxacin "Ratiopharm" - 149
Ciprofloxacin "Sandoz" - 149
Cipromed - 149
Ciprostad - 149
Ciproxin - 149
Circadin - 74
Ciscutan - 278
Cisordinol - 53
Citalopram - 61
Citalopram "1A Pharma" - 61
Citalopram "Actavis" - 61
Citalopram "Arcana" - 61
Citalopram "Bluefish" - 61
Citalopram "G.L." - 61
Citalopram "Genericon" - 61
Citalopram "Hexal" - 61
Citalopram "Plus Pharma" - 61
Citalopram "Ranbaxy" - 61
Citalopram "Ratiopharm" - 61
Citalopram "Sandoz" - 61
Citalostad - 61
Citrat - 287
Clarelux - 274
Clarinase - 208
Clarithromycin - 148
Clarithromycin "1A Pharma" - 148
Clarithromycin "Arcana" - 148
Clarithromycin "Hexal" - 148
Clarithromycin "Ranbaxy" - 148
Clarithromycin "Ratiopharm" - 148
Clarithromycin "Sandoz" - 148
Clarithromycin "Stada" - 148
Clarityn - 218
Clavamox - 147
Claversal - 233
Climara - 262

Climen - 263
Clindac "Sandoz" - 148
Clindamycin - 148, 278, 282
Clindamycin "1A Pharma" - 148
Clindamycin "Alternova" - 148
Clindamycin "Mip" - 148
Clindamycin "Ratiopharm" - 148
Clobazam - 74
Clobetasol - 274
Clobetason - 274
Clobex - 274
Clodronsäure - 257
Clogrelhexal - 164
Clomiphen - 262
Clomiphen "Arcana" - 262
Clomipramin - 62
Clonazepam - 42
Clonidin - 130
Clopidogrel - 164
Clopidogrel "1A Pharma" - 164
Clopidogrel "Accord" - 164
Clopidogrel "Actavis" - 164
Clopidogrel "G.L." - 164
Clopidogrel "Genericon" - 164
Clopidogrel "Krka" - 164
Clopidogrel "Plus Pharma" - 164
Clopidogrel "Ranbaxy" - 164
Clopidogrel "Ratiopharm" - 164
Clopidogrel "Sandoz" - 164
Clopidogrel "Stada" - 164
Clopidogrel "Teva" - 164
Clotrimazol - 272, 282
Clozapin - 53
CO2-Laxantien - 232
Co-Acetan - 105
Codidol - 247
Co-Dilatrend - 115
Co-Diovan - 107
Codipertussin - 209
Co-Enac - 105
Co-Enalapril "1A Pharma" - 105
Colchicin "Agepha" - 197
Colchizin - 197
Coldan - 208, 294
Coldargan - 208
Coldistan - 208, 294
Coldistop - 208
Coldophthal - 294
Colecalciferol - 257
Colesevelam - 182
Colestyramin - 182
Colidimin - 233
Co-Lisinostad - 105
Colistin - 149
Colistin - 149
Colobreathe - 149
Colofac - 232
Colpermin - 232
Combantrin - 149
Combigan - 293
Combithyrex - 269
Combivent - 214
Combivir - 156
Co-Mepril - 105
Compensan - 79
Competact - 190
Comtan - 47
COMT-Hemmer - 47
Concerta - 82
Concor - 115
Concor Plus - 115
Condrosulf - 239
Condylox - 272
Convulex - 42
Copaxone - 95
Copegus - 156
Corbene - 182
Co-Renistad - 105
Co-Renitec - 105
Cosaar - 106
Cosaar Plus - 107
Cosopt - 293
Co-Valsax - 107
Coversum Arginin - 104
Crataegan - 135
Crataegus - 135
Crataegutt - 135
Crestor - 180
Crizotinib - 202
Cromatodol - 247
Cromoglicinsäure - 208, 294
Cromoglin - 208, 294
Curatoderm - 275
Cutivate - 274
Cyclizin-Komb. - 218
Cyclopentolat - 293
Cyclopentolat Alcon - 293
Cyclophosphamid - 202
Cyklokapron - 167
Cymbalta - 62
Cynarix - 232
Cyprostol - 225
Cyproteron - 263
Cyproteron/Östrogen - 263

D

Dabigatran - 164
Daclatasvir - 156
Daflon - 142
Daivobet - 275
Daklinza - 156
Daktarin - 221, 272
Dalacin - 278, 282
Dalacin C - 148
Dalteparin - 164
Danaparoid - 164
Dancor - 138
Dapagliflozin - 190
Darbepoetin - 173
Darunavir - 156
Dasatinib - 202
Dasselta - 218
Daxas - 214
Deanxit - 62
Decapeptyl - 204
Decarboxylase-Hemmer - 47
Decoderm - 274
Dedolor - 239
Deferasirox - 173
Deferiprone - 173
Deferoxamin - 173
Deflamat - 239, 240
Degarelix - 204
Dehace - 247
Delpral - 53
Delta Hädensa - 142
Demelan - 69
Denosumab - 257
Depakine - 42
Dependex - 79
Depocon - 262
Dequalinium - 282
Dermovate - 274
Desferal - 173
Desloratadin - 218
Desloratadin "Actavis" - 218
Desloratadin "Genericon" - 218
Desloratadin "Plus Pharma" - 218
Desloratadin "Ratiopharm" - 218
Desloratadin "Ratiopharm" - 218
Desloratadin "Sandoz" - 218
Desloratadin "Stada" - 218
Desogestrel - 262
Desogestrel/Ethinylestradiol - 262
Detrusan - 287
Detrusitol - 287
Dexabene - 267
Dexagenta - 294
Dexamethason - 267, 294
Dexamethason "Hafslund Nycomed" - 267
Dexibuprofen - 239
Dexpanthenol - 294
Dhe "Ratiopharm" - 142
Diabetalan - 190
Diabetex - 190
Diabetormin - 190
Diabrezide - 190
Diacerin - 239
Diamicron - 190
Diamox - 293
Diane - 263
Diastabol - 190
Diazepam - 74
Dibenzyran - 142
Dibondrin - 218
Diclachexal - 239
Diclobene - 239, 240
Diclofenac - 239, 240, 294
Diclofenac "1A Pharma" - 239
Diclofenac "Genericon" - 239
Diclofenac "Genericon" - 240
Diclofenac "S.Med" - 239
Diclofenac "Sandoz" - 239
Diclofenac-Kombination - 239
Diclostad - 239
Diclostad - 240
Diclosyl - 240
Diclovit - 239
Didanosin - 156
Dienogest - 262
Dienogest/Estradiol - 262
Dienogest/Ethinylestradiol - 262
Differin - 278
Dificlir - 233
Diflucan - 152
Diflucortolon - 274
Difluzol - 152
Digimerck - 135
Digitoxin - 135
Dihydergot - 142
Dihydergotamin - 252
Dihydrocodein - 209, 247
Dihydrocodein-Komb. - 209
Dihydroergotamin - 142
Dilatrend - 115
Diltiastad Retard - 120
Diltiazem - 120
Diltiazem "Genericon" Retard - 120
Diltiazem "Ratiopharm" - 120
Diltiazem "Ratiopharm" Retard - 120
Dimethylfumarat - 84
Dimetinden - 218
Diosmin-Kombinationen - 142
Diovan - 106
Dipentum - 233
Diphenhydramin - 218
Diphenhydramin-Komb. - 218
Dipidolor - 247

Diproderm - 274
Diproforte - 274
Diprogenta - 274
Diprophos - 267
Diprosalic - 274
Dipyridamol - 164
Direktan - 287
Disulfiram - 79
Ditropan - 287
Divinal - 240
DMSO - 240
DOAKs - 164
Döderlein Med - 283
Dogmatil - 53
Dolgit - 239, 240
Dolobene - 240
Dolo-Menthoneurin - 240
Dolomo - 241
Dolutegravir - 156
Dominal - 53
Domperidon - 232
Donepezil - 69
Donepezil "1A Pharma" - 69
Donepezil "Accord" - 69
Donepezil "Actavis" - 69
Donepezil "Arcana" - 69
Donepezil "Bluefish" - 69
Donepezil "Genericon" - 69
Donepezil "Krka" - 69
Donepezil "Pfizer" - 69
Donepezil "Ratiopharm" - 69
Donepezil "Sandoz" - 69
Donepezil "Stada" - 69
Dopa - 47
Dopamin-Agonisten - 47
Dorlazept - 293
Dormicum - 74
Dornase Alpha - 209
Dorzastad - 293
Dorzocomp-Vision - 293
Dorzolamid - 293
Dorzolamid - 293
Dorzoratio - 293
Dorzo-Vision - 293
Dostinex - 283
Dosulepin/Diazepam - 62
Doxapress - 130
Doxazosin - 130
Doxazosin "1A Pharma" - 130
Doxazosin "Actavis" - 130
Doxazosin "Arcana" - 130
Doxazosin "Genericon" - 130
Doxazosin "Hexal" - 130
Doxazosin "Ratiopharm" - 130
Doxium - 142
Doxybene - 148
Doxycyclin - 148
Doxycyclin "Genericon" - 148
Doxyderm - 148
Doxydyn - 148
Doxystad - 148
Dronedaron - 135
Drospirenon/Ethinylestradiol - 262
Drospirenon/Östrogen - 262
Dulcolax - 232
Duloxetin - 62, 287
Duodart - 287
Duodopa - 47
Duotrav - 293
Duphaston - 262
Durogesic - 247
Durotiv - 224
Dusodril - 142
Dutasterid - 287
Dutasterid/Tamsulosin - 287
Dydrogesteron - 262
Dydrogesteron/Östrogen - 262
Dymista - 208
Dynexan - 221
Dytide H - 125

E

Ebefen - 204
Ebetrexat - 202
Ebixa - 69
Ebrantil - 130
Echnatol - 218
Econazol - 272, 282
Edronax - 62
Edurant - 156
Efavirenz - 156
Efectin - 62
Effentora - 247
Effortil - 135
Efient - 164
Einläufe - 232
Eisen - 173
Eisen+Ascorbinsäure - 173
Eisen+Folsäure - 173
Eisenchelatoren - 173
Eisenpräparate - 173
Eklira - 214
Ekzemsalbe-F "Agepha" - 274
Eletriptan - 252
Eligard - 204
Eliquis - 164
Elmex - 221
Elocon - 274
Eltrombopag - 167
Emend - 232
Emovate - 274
Emtricitabin - 156
Emtriva - 156
Enac - 104
Enac Plus "Hexal" - 105
Enalacomp "Genericon" - 105
Enalapril - 104
Enalapril "1A Pharma" - 104
Enalapril "Arcana" Comp - 105
Enalapril "Genericon" - 104
Enalapril "Plus Pharma" - 104
Enalapril "Ratiopharm" - 104
Enalapril "Sandoz" - 104
Enalapril/HCT - 105
Enalapril/Hct "Teva" - 105
Enalapril/Lercanidipin - 105
Enalapril/Lercanidipin "Krka" - 105
Enalapril/Nitrendipin - 105
Enalapril-Hct "Plus Pharma" - 105
Enalapril-Hct "Ratiopharm" - 105
Enalapril-Hct "Sandoz" - 105
Enalaprilmaleat "Alternova" - 104
Enalaprilmaleat "Arcana" - 104
Enantone - 204
Enapril - 104
Enbrel - 90
Endofalk - 232
Endoxan - 202
Ennos - 61
Enoxaparin - 164
Entacapon - 47
Entecavir - 156
Enterobene - 233
Entocort - 233
Enzalutamid - 204
Ephedrin - 208
Epilan-D - 42
Epinastin - 294
Epipen - 135
Epipen Junior - 135
Epirubicin - 202
Epirubicin "Accord" - 202
Epivir - 156
Eplerenon - 125
Eplerenon "Genericon" - 125
Eplerenon "Ratiopharm" - 125
Eporatio - 173
Eprilexan - 42
Eprosartan - 106
Eprosartan/HCT - 107
Eremfat - 151
Ergoloid Mesilat - 142
Ergomed - 142
Ergotamin+Psycholeptika - 252
Ergotop - 142
Ergovasan - 142
Erlotinib - 202
Ertapenem - 147
Eryaknen - 278
Erycytol - 173
Erypo - 173
Erythrocin - 148
Erythromycin - 148, 173, 278
Erythropoetine - 173
Esbriet - 90
Escitalopram - 61
Escitalopram "1A Pharma" - 61
Escitalopram "Arcana" - 61
Escitalopram "Easypharm" - 61
Escitalopram "G.L." - 61
Escitalopram "Genericon" - 61
Escitalopram "Hexal" - 61
Escitalopram "Krka" - 61
Escitalopram "Plus Pharma" - 61
Escitalopram "Ratiopharm" - 61
Escitalopram "Sandoz" - 61
Escitalopram "Stada" - 61
Eskazole - 149
Eslicarbazepin - 42
Esmya - 263
Esomeprazol - 224
Esomeprazol "Actavis" - 224
Esomeprazol "Genericon" - 224
Esomeprazol "Krka" - 224
Esomeprazol "Plus Pharma" - 224
Esomeprazol "Ranbaxy" - 224
Esomeprazol "Ratiopharm" - 224
Esomeprazol "Sandoz" - 224
Esomeprazol "Stada" - 224
Essentiale - 232
Estalis - 262
Estradot - 262
Estramon - 262
Estrofem - 262
Estrogel - 262
Etalpha "Leopold" - 257
Etanercept - 90
Ethambutol - 151
Ethosuximid - 42
Etibi - 151
Etilefrin - 135
Etofenamat - 240
Etofenamat-Komb. - 239
Etonogestrel/Ethinylestradiol - 283
Etonorgestrel - 262
Etoposid - 202
Etoricoxib - 239
Etrat - 142
Etravirine - 156

Eucillin-B - 272
Eucreas - 190
Eumitan - 252
Eusaprim - 148
Euthyrox - 269
Everolimus - 90, 202
Eviplera - 156
Evista - 263
Exanatid - 190
Exelon - 69
Exemestan - 204
Exemestan "Accord" - 204
Exemestan "Ratiopharm" - 204
Exforge - 107
Exforge Hct - 107
Exjade - 173
Exoderil - 272
Ezetimib - 182
Ezetrol - 182

F

Faktor IX - 167
Faktor VIII - 167
Famciclovir - 156
Famciclovir "Actavis" - 156
Famosin - 225
Famotidin - 225
Famotidin "Genericon" - 225
Famotidin "Interpharm" - 225
Famotidin "Ratiopharm" - 225
Famotidin "Stada" - 225
Fampridin - 84
Fampyra - 84
Famvir - 156
Farlutal - 204
Farmorubicin - 202
Faslodex - 204
Fastum - 240
Febuxostat - 197
Felbamat - 42
Felden - 239, 240
Felicium - 61
Felodipin - 120
Felodipin „Hexal“ - 120
Felodipin "Ratiopharm" - 120
Felodistad - 120
Femara - 204
Femoston - 262
Femseven - 262
Femsevencombi - 262
Fenistil - 218
Fenofibrat - 182
Fenolip - 182
Fenoterol - 214
Fenoterol/ Ipratropiumbromid - 214
Fentanyl - 247
Fentanyl "1A Pharma" - 247
Fentanyl "Actavis" - 247
Fentanyl "Genericon" - 247
Fentanyl "Hexal" - 247
Fentanyl "Sandoz" - 247
Fentanyl "Stada" - 247
Fentaplast - 247
Fenticonazol - 272, 282
Fentoron - 247
Fentrinol - 208
Ferinject - 173
Fermed - 173
Ferretab - 173
Ferretab Comp. - 173
Ferriprox - 173
Ferrograd-Fol - 173
Ferrogradumet - 173
Fesoterodin - 287
Fexofenadin - 218
Fidaxomicin - 233
Filgrastim - 95
Finalgon - 240
Finasterid - 287
Finasterid "Actavis" - 287
Finasterid "G.L." - 287
Finasterid "Genericon" - 287
Finasterid "Interpharm" - 287
Finasterid "Plus Pharma" - 287
Finasterid "Ranbaxy" - 287
Finasterid "Ratiopharm" - 287
Finasterid "Sandoz" - 287
Finasterid "Stada" - 287
Fingolimod - 90
Firmagon - 204
Flammazine - 272
Flecainid - 135
Flector - 240
Flixonase - 208
Flixotide - 214
Floxacin - 149
Floxal - 294
Floxapen - 147
Floxyfral - 61
Fluanxol - 53
Flucloxacillin - 147
Fluconazol - 152
Fluconazol "1A Pharma" - 152
Fluconazol "Genericon" - 152
Fluconazol "Ratiopharm" - 152
Flucosept - 152
Fluctine - 61
Fludex - 125
Fluimucil - 209
Flunarizin - 84
Flunitrazepam - 74
Fluocortolon - 274
Fluomizin - 282
Fluoxetin - 61
Fluoxetin "1A Pharma" - 61
Fluoxetin "Arcana" - 61
Fluoxetin "G.L." - 61
Fluoxetin "Genericon" - 61
Fluoxibene - 61
Flupentixol - 53
Flupredniden - 274
Flutamid - 204
Flutastad - 204
Fluticason - 208, 214, 278
Fluticason-Furoat - 208
Flutiform - 214
Flutrimazol - 272
Fluvastatin - 180
Fluvastatin "Accord" - 180
Fluvastatin "Actavis" - 180
Fluvastatin "Genericon" - 180
Fluvastatin "Stada" - 180
Fluvoxamin - 61
Flux "Hexal" - 61
Fluxomed - 61
Follitropin alfa - 262
Follitropin beta - 262
Folsan - 173
Folsäure - 173
Fondaparinux - 164
Foradil - 214
Forair - 214
Forlax - 232
Formoterol - 214
Formoterol "Ratiopharm" - 214
Formoterol/Beclometason - 214
Formoterol/Budesonid - 214
Formoterol/Fluticason - 214
Forsteo - 257
Fortecortin - 267
Fortzaar Ftbl - 107
Forxiga - 190
Fosamax - 257
Fosamprenavir - 156
Fosfomycin - 149
Fosicomb - 105
Fosinopril - 104
Fosinopril "Actavis" - 104
Fosinopril "Interpharm" - 104
Fosinopril/HCT - 105
Fosinopril/Hct "Stada" - 105
Fosinopril-Natrium/Hct "Actavis" - 105
Fositens - 104
Foster - 214
Fragmin - 164
Fraxiparin - 164
Frisium - 74
Frovatriptan - 252
Fucidin - 149, 272
Fucithalmic - 294
Fulvestrant - 204
Fungata - 152
Fungizide für die topische Anwndung - 272
Fungoral - 272
Furadantin - 149
Furohexal - 125
Furon - 125
Furosemid - 125
Furosemid "1A Pharma" - 125
Furosemid "Genericon" - 125
Furosemid/Spironolacton - 125
Furo-Spirobene - 125
Furostad - 125
Fusidinsäure - 149, 272, 294
Fycompa - 42

G

Gabapentin - 42
Gabapentin "1A Pharma" - 42
Gabapentin "Actavis" - 42
Gabapentin "Arcana" - 42
Gabapentin "Genericon" - 42
Gabapentin "Hexal" - 42
Gabapentin "Pfizer" - 42
Gabapentin "Ranbaxy" - 42
Gabapentin "Ratiopharm" - 42
Gabapentin "Torrex" - 42
Gabatal - 42
Gabitril - 42
Galantamin - 69
Galantamin "Actavis" - 69
Galantamin "Easypharm" - 69
Galantamin "Krka" - 69
Galantamin "Ratiopharm" - 69
Galantamin "Sandoz" - 69
Gallesyn - 232
Galvus - 190
Gammanorm - 97
Ganfort - 293
Gastroloc "Hexal" - 224
Gastrozol - 224
Gaviscon - 225
Gefitinib - 202
Gemcitabin - 202
Gemfibrozil - 182
Gemsol - 202
Gentamicin - 148, 272, 294
Gentax - 294

Gerolamic - 42
Gerosim - 180
Gestoden/Ehinylestradiol - 262
Gevilon - 182
Gewacalm - 74
Gichtex - 197
Gilenya - 90
Ginkgo - 69
Giona - 214
Gladem - 61
Glatiramer - 95
Glaukodoc - 293
Glaukodoc Comp - 293
Glibenclamid - 190
Gliclada - 190
Gliclazid - 190
Gliclazid "Arcana" - 190
Gliclazid "Genericon" - 190
Gliclazid "Ratiopharm" - 190
Gliclazid "Sandoz" - 190
Glimepirid - 190
Glimepirid "1A Pharma" - 190
Glimepirid "Actavis" - 190
Glimepirid "Genericon" - 190
Glimepirid "Hexal" - 190
Glimepirid "Ratiopharm" - 190
Glimepirid "Sandoz" - 190
Glimepirid "Stada" - 190
Glimepirid/Pioglitazon - 190
Glipizid - 190
Gliquidon - 190
Glivec - 202
Glucobay - 190
Glucobene - 190
Glucophage - 190
Glurenorm - 190
Glycopyrronium - 232
Glycopyrroniumbromid - 214
Golimumab - 90
Gonadotropin - 262
Gonal-F - 262
Goserelin - 204
Granisetron - 232
Granisetron "Actavis" - 232
Gräserpollenextrakt - 219
Grazax - 219
Grippostad C - 209
Gutron - 135
Guttalax - 232
Gynodian - 262
Gynoflor - 262
Gyno-Pevaryl - 282

H

Haedensa - 142
Haemoctin "SDH" - 167
Halcion - 74
Haldol - 53
Halomycetin - 294
Haloperidol - 53
Harmomed - 62
Hct "G.L." - 125
Helixate Nexgen - 167
Helixor - 205
Helopanflat - 233
Hepa Merz - 232
Heparin - 142, 164
Heparin "Gilvasan" - 164
Heparin-Kombinationen - 142
Heparinoide - 164
Hepasan - 232
Hepsera - 156
Herceptin - 202
Herviros - 221
Herzglycoside - 135
Herzschutz Ass - 164
Hexetidin - 221
Hexoral - 221
Hibadren - 130
Hirudoid - 142
Histrelin - 204
Hizentra - 97
Hofcomant - 47
Hova - 74
Humal Bad - 240
Humalog - 191
Humalogmix - 191
Humanalbumin "Baxter" - 175
Humanalbumin "Behring" - 175
Humaninsulin - 191
Humatin - 233
Huminsulin "Lilly" - 191
Humira - 90
Husten ACC "Hexal" - 209
Hyalgan - 240
Hyaluronsäure - 240
Hycamtin - 202
Hydal - 247
Hydergin - 142
Hydrochlorothiazid - 125
Hydrocortison - 233, 277, 274
Hydrocortone - 267
Hydromorphon - 247
Hydromorphon "Hexal" - 247
Hydromorphon "Ratiopharm" - 247
Hydromorphon "Stada" - 247
Hydrosan - 125
Hydroxycarbamid - 202
Hydroxycin - 74
Hydroxyprogesteron - 262
Hydroxyurea "Medac" - 202
Hylak - 233
Hypnotika und Sedativa - 74
Hypotrit - 130
Hypren - 104
Hypren Plus - 105

I

Ibandronat - 257
Ibandronsäure "Ratiopharm" - 257
Ibandronsäure "Sandoz" - 257
Ibandronsäure i.v. "Accord" - 257
Ibandronsäure i.v. "Actavis" - 257
Ibandronsäure i.v. "Genericon" - 257
Ibandronsäure i.v. "Plus Pharma" - 257
Ibandronsäure i.v. "Ratiopharm" - 257
Ibandronsäure i.v. "Sandoz" - 257
Ibandronsäure i.v. "Stada" - 257
Ibrutinib - 202
Ibumetin - 239
Ibuprofen - 239
Ibuprofen - 239, 240
Ibutop - 240
Ichthalgan - 142
Ichtho Bad - 240
Iclusig - 202
Idarubicin - 202
Igvena - 97
Ilaris - 90
Iloprost - 164
Imatinib - 202
Imbruvica - 202
Imidapril - 104
Imidazol/Corticosteroide - 272
Imigran - 252
Imiquimod - 272
Immucothel - 95
Immunate - 167
Immunglobuline - 97
Immunglobuline, s.c. - 97
Immunine - 167
Immunocyanin - 95
Immunoprin - 90
Imnovid - 90
Imodium - 233
Imosec - 233
Implanon - 262
Importal - 232
Imukin - 95
Imurek - 90
Incivo - 156
Incresync - 190
Indacaterol - 214
Indacaterol/Glycoypyrronium - 214
Indapamid - 125
Indapamid "Actavis" - 125
Indapamid "Interpharm" - 125
Indapamid "Ratiopharm" - 125
Indapamid "Stada" - 125
Inderal - 115
Indinavir - 156
Indobene - 239
Indocid - 239
Indometacin - 239
Inegy - 182
Infectodexakrupp - 267
Infliximab - 90
Infloran - 233
Influass - 241
Influbene - 209
Ingenol-Mebutat - 272
INH - 151
INH "Agepha" - 151
Inhibace "Roche" - 104
Inhibace Plus "Roche" - 105
INH-Kombination - 151
Inkontan - 287
Inlyta - 202
Inotyol - 275
Inovelon - 42
Insidon - 62
Inspra - 125
Insulatard - 191
Insulin Aspart - 191
Insulin Degludec - 191
Insulin Deglutec - 191
Insulin Detemir - 191
Insulin Detemir - 191
Insulin Glargin - 191
Insulin Glulisin - 191
Insulin Lispro - 191
Insulin-Kombinationen - 191
Insuman - 191
Intelence - 156
Interferon α 2b - 95
Interferon α2a - 95
Interferon β1a - 95
Interferon β1b - 95
Interferon γ - 95
Interleukin-Inhibitoren - 90
Intratect - 97
Intron A - 95
Invanz - 147
Invega - 53
Invirase - 156
Invokana - 190
Iopidine - 293
Ipratropiumbromid - 214
Irbepress - 106

Irbepress/Hct - 107
Irbesartan - 106
Irbesartan "Sandoz" - 106
Irbesartan/HCT - 107
Irenat - 269
Iressa - 202
Iromin - 241
Iscador - 205
Isentress - 156
ISMN - 138
Ismn "Genericon" - 138
Ismn "Hexal" - 138
Ismn "Ratiopharm" - 138
Isoconazol - 272
Isomonat - 138
Isomonat Retard - 138
Isoptin - 120
Isotretinoin - 278
Isotretinoin "Ratiopharm" - 278
Isotrex - 278
Isotrexin - 278
Isphagula - 232
Iterium - 130
Itrabene - 152
Itraconazol - 152
Itraconazol "Sandoz" - 152
Itraconazol "Stada" - 152
Itraderm - 152
Ivabradin - 135
Ivacaftor - 214
Ivadal - 74
Ivor - 164
Ivorat - 164
Ixel - 62

J

Jakavi - 202
Janumet - 190
Januvia - 190
Jarsin - 62
Jaydess - 283
Jentadueto - 190
Jext - 135
Jodid - 269
Jodid "Merck" - 269
Jodthyrox - 269
Johanicum - 62
Johanniskraut - 84
Johanniskraut "Hexal" - 62
Josalid - 148
Josamycin - 148
Jumex - 47

K

Kälberblut-Dialysat - 221
Kälberserum - 294
Kaletra - 156
Kalydeco - 214
Kamilleextrakt - 221
Kamillosan - 221
Kapillar-Stabilisatoren - 142
Kebuzon-Kombination - 240
Keflex - 147
Kemadrin - 47
Kentera - 287
Keppra - 42
Keracutan - 275
Ketoconazol - 272
Ketoprofen - 239, 240
Ketorolac - 294
Ketorolac Medicopharm - 294
Ketotifen - 218, 294
Ketotisan - 218
Kineret - 90
Kiovig - 97
Kivexa - 156
Klacid - 148
Klean-Prep - 232
Kliogest - 262
Knochenstruktur und Mineralisation - 257
Kogenate "Bayer" - 167
Komb. - 294
Komboglyze - 190
Konakion "Roche" - 167
Krallendorn - 95
Kreon - 233
Kühlprednon - 274
Künstliche Tränen - 294
Kytril - 232
Kytta - 240

L

Lacosamid - 42
Lactitol - 232
Lactulose - 232
Lactulose "Arcana" - 232
Lactulose "Genericon" - 232
Lactulose "Hexal" - 232
Lactulose "Mip" - 232
L-Adrenalin "Fresenius" - 135
Laevolac - 232
Lafene - 247
Lamictal - 42
Lamisil - 272
Lamivudin - 156
Lamivudin "Sandoz" - 156
Lamotrigin - 42
Lamotrigin "1A Pharma" - 42
Lamotrigin "Allen" - 42
Lamotrigin "Genericon" - 42
Lamotrigin "Hexal" - 42
Lamotrigin "Ratiopharm" - 42
Lamotrigin "Sandoz" - 42
Lamotrigin "Stada" - 42
Lanacine - 148
Lanair - 214
Lanitop - 135
Lannapril - 104
Lannapril Plus - 105
Lanoc - 115
Lanolept - 53
Lansobene - 224
Lansohexal - 224
Lansoprazol - 224
Lansoprazol "Actavis" - 224
Lansoprazol "Alternova" - 224
Lansoprazol "Arcana" - 224
Lansoprazol "Genericon" - 224
Lansoprazol "Plus Pharma" - 224
Lansoprazol "Sandoz" - 224
Lansoprazol "Stada" - 224
Lansoprazol "Teva" - 224
Lantus - 191
Lapatinib - 202
Larissa - 262
Lasilacton - 125
Lasitace - 105
Lasix - 125
Latacris - 293
Latanoprost - 293
Latanoprost "Agepha" - 293
Latanoprost "Pfizer" - 293
Latanoprost "Sandoz" - 293
Latanoprost "Stada" - 293
Latanoprost Unimed Pharma - 293
Latanoprost/Timolol "Pfizer" - 293
Latanoprost/Timolol "Stada" - 293
Latanoratio - 293
Latanoratio Comp - 293
Latanotim-Vision - 293
Latano-Vision - 293
Laxasan - 232
Laxbene "Ratiopharm" - 232
Leber- u. Gallentherapie - 232
Lecicarbon - 232
Lefaxin "Bayer" - 232
Leflunomid - 90
Legalon - 232
Lenalidomid - 90
Lendorm - 74
Leponex - 53
Lercanidipin - 120
Lercanidipin "Actavis" - 120
Lercanidipin "Genericon" - 120
Lercanidipin "Ratiopharm" - 120
Lercanidipin "Sandoz" - 120
Lercanidipin "Stada" - 120
Lercaprel - 105
Lescol - 180
Letrofam - 204
Letrozol - 204
Letrozol "Accord" - 204
Letrozol "Actavis" - 204
Letrozol "Arcana" - 204
Letrozol "Bluefish" - 204
Letrozol "Genericon" - 204
Letrozol "Kabi" - 204
Letrozol "Ratiopharm" - 204
Letrozol "Sandoz" - 204
Letrozol "Stada" - 204
Leukeran - 202
Leuprorelin - 204
Leuprorelin "Sandoz" - 204
Levact - 202
Levebon - 42
Levemir - 191
Levetiracetam - 42
Levetiracetam "1A Pharma" - 42
Levetiracetam "Accord" - 42
Levetiracetam "Actavis" - 42
Levetiracetam "Bluefish" - 42
Levetiracetam "Easypharm" - 42
Levetiracetam "G.L." - 42
Levetiracetam "Genericon" - 42
Levetiracetam "Krka" - 42
Levetiracetam "Ratiopharm" - 42
Levetiracetam "Sandoz" - 42
Levetiracetam "Stada" - 42
Levetiracetam "Ucb" - 42
Levobunolol - 293
Levocabastin - 208, 294
Levocar - 47
Levocetiricin - 218
Levocetirizin "Actavis" - 218
Levocetirizin "Genericon" - 218
Levocetirizin "Hexal" - 218
Levocetirizin "Krka" - 218
Levocetirizin "Stada" - 218
Levodopa - 47
Levofloxacin - 149
Levofloxacin "1A Pharma" - 149
Levofloxacin "Actavis" - 149
Levofloxacin "Bluefish" - 149
Levofloxacin "Ratiopharm" - 149
Levofloxacin "Sandoz" - 149
Levomepromazin - 53
Levonorgestrel - 283
Levonorgestrel/Östrogen - 262

Levothyroxin - 269
Levothyroxin/ Liothyronin - 269
Levothyroxin/Jodid - 269
Lexotanil "Roche" - 74
Liberel - 262
Lidaprim - 148
Limbitrol - 62
Linagliptin - 190
Linezolid - 149
Linoladiol - 262
Lipcor - 182
Lipegfilrastim - 95
Liraglutid - 190
Lisihexal - 104
Lisihexal Comb - 105
Lisinocomp "Genericon" - 105
Lisinopril - 104
Lisinopril "1A Pharma" - 104
Lisinopril "Actavis" - 104
Lisinopril "Arcana" - 104
Lisinopril "Genericon" - 104
Lisinopril "Interpharm" - 104
Lisinopril "Ratiopharm" - 104
Lisinopril "Sandoz" - 104
Lisinopril Comp "Arcana" - 105
Lisinopril/HCT - 105
Lisinopril/Hct "1A Pharma" - 105
Lisinopril/Hct "Actavis" - 105
Lisinopril/Hct "Interpharm" - 105
Lisinopril/Hct "Ratiopharm" - 105
Lisinopril/Hct "Sandoz" - 105
Lisinopril-Hct "G.L." - 105
Lisinostad - 104
Litalir - 202
Lithium - 53
Liviel - 262
Livostin - 208, 294
Lixisenatid - 190
Lodotra - 267
Lodronat - 257
Lokalanästhetika - 294
Lomexin - 272, 282
Lomusol - 208, 294
Lomustin - 202
Lomustin - 202
Loniten - 130
Lonquex - 95
Loperamid - 233
Lopinavir - 156
Lorano - 218
Loratadin - 218
Loratadin "1A Pharma" - 218
Loratadin "Alternova" - 218
Loratadin "Arcana" - 218
Lorazepam - 74
Lornoxicam - 239
Losarcomp "Genericon" - 107
Losartan - 106
Losartan "1A Pharma" - 106
Losartan "G.L." - 106
Losartan "Genericon" - 106
Losartan "Hexal" - 106
Losartan "Krka" - 106
Losartan "MSD" - 106
Losartan "Plus Pharma" - 106
Losartan "Ratiopharm" - 106
Losartan "Sandoz" - 106
Losartan "Stada" - 106
Losartan/HCT - 107
Losartan/Hct "1A Pharma" - 107
Losartan/Hct "Actavis" - 107
Losartan/Hct "Bluefish" - 107
Losartan/Hct "G.L." - 107
Losartan/Hct "Hexal" - 107
Losartan/Hct "Krka" - 107
Losartan/Hct "MSD" - 107
Losartan/Hct "Ranbaxy" - 107
Losartan/Hct "Ratiopharm" - 107
Losartan/Hct "Sandoz" - 107
Losartan/Hct "Stada" - 107
Losartan-Kalium "Actavis" - 106
Losec - 224
Lösferron - 173
Lotemax - 294
Loteprednol - 294
Lovastatin - 180
Lovastatin "Alternova" - 180
Lovastatin "Hexal" - 180
Lovastatin "Stada" - 180
Lovenox - 164
L-Polamidon - 79
Ludiomil - 62
Luivac - 95
Lumigan - 293
Luuf - 208
Lynestrenol - 262
Lyrica - 42
Lysodren - 202
Lyxumia - 190

M

Maalox - 225
Mabthera - 202
Macitcentan - 130
Macrogol - 232
Madopar - 47
Madopar "Roche" - 47
Makrolide - 148
Mannit - 209
MAO-B Hemmer - 47
Maprotilin - 62
Maraviroc - 156
Marcoumar - 164
Matrifen - 247
Maxalt - 252
Maxi-Kalz - 257
Maxi-Kalz Vit.D3 - 257
Mebendazol - 149
Mebeverin - 232
Medikinet - 82
Medroxyprogesteron - 204, 262
Mefenabene - 239
Mefenam - 239
Mefenaminsäure - 239
Meglucon "Sandoz" - 190
Melantonin - 74
Meliane - 262
Melitracen/Flupentixol - 62
Meloxicam - 239
Meloxicam - 239
Melperon - 53
Melphalan - 202
Memantin - 69
Memantin "1A Pharma" - 69
Memantin "Easypharm" - 69
Memantin "Genericon" - 69
Memantin "HCS" - 69
Memantin "Ratiopharm" - 69
Memantin "Sandoz" - 69
Memantin "Stada" - 69
Memantine "Merz" - 69
Memolan - 69
Mencord - 106
Mencord Plus - 107
Menopur - 262
Mepril - 104
Mercilon - 262
Meresasul - 53
Mesagran - 233
Mesalazin - 233
Mestinon - 84
Metamizol - 241
Metasol - 267
Metformin - 190
Metformin "1A Pharma" - 190
Metformin "Arcana" - 190
Metformin "Bluefish" - 190
Metformin "Genericon" - 190
Metformin "Hexal" - 190
Metformin "Pfizer" - 190
Metformin "Ratiopharm" - 190
Metformin "Stada" - 190
Metformin/Alogliptin - 190
Metformin/Dapagliflozin - 190
Metformin/Linagliptin - 190
Metformin/Pioglitazon - 190
Metformin/Saxagliptin - 190
Metformin/Sitagliptin - 190
Metformin/Vildagliptin - 190
Methadon - 79
Methergin - 283
Methotrexat - 202
Methotrexat "Ebewe" - 202
Methotrexat "Lederle" - 202
Methyldopa - 130
Methylergometrin - 283
Methylphenidat - 82
Methylprednisolon - 267, 274
Metildigoxin - 135
Metoceolat - 232
Metoclopramid - 232
Metogastron - 232
Metohexal Retard - 115
Metoprolol - 115
Metoprolol "Genericon" - 115
Metoprolol "Ratiopharm" - 115
Metoprolol "Stada" - 115
Metoprolol "Stada" Retard - 115
Metoprolol Comp. "Ratiopharm" - 115
Metoprolol/HCT - 115
Metoprololsuccinat "Stada" - 115
Metoprololtartrat "Hexal" - 115
Metronidazol - 149, 272
Mevir - 156
Mexalen - 241
Mexalen Complex - 241
Mexavit C - 241
Mezavant - 233
Mianserin - 62
Mianserin "Arcana" - 62
Mianserin "Ratiopharm" - 62
Micardis - 106
Micardisplus - 107
Micetal - 272
Miconazol - 221, 272
Microklist - 232
Microlax - 232
Mictonorm - 287
Midane - 263
Midazolam - 74
Midazolam "Accord" - 74
Midazolam "Delevo" - 74
Midazolam "Erwo" - 74
Midodrin - 135
Miflonide - 214
Miglitol - 190
Migranal - 252
Mikroorganismen - 233
Milchsäurebakterien - 283

Milnacipran - 62
Mimpara - 257
Minerva - 263
Minidiab - 190
Minocyclin - 148
Minostad - 148
Minoxidil - 130
Mirabegron - 287
Miranax - 239
Mirelle - 262
Mirena - 283
Mirtabene "Ratiopharm" - 62
Mirtaron - 62
Mirtazapin - 62
Mirtazapin "Actavis" - 62
Mirtazapin "Alternova" - 62
Mirtazapin "Bluefish" - 62
Mirtazapin "Easypharm" - 62
Mirtazapin "G.L." - 62
Mirtazapin "Hexal" - 62
Mirtazapin "Sandoz" - 62
Mirtazapin "Stada" - 62
Mirtazapin "Teva" - 62
Mirtel - 62
Misoprostol - 225
Mistelpräparate - 205
Mitamycin - 202
Mitomycin C - 202
Mitotan - 202
Mittel bei Verstopfung - 232
Mittel gegen Durchfall - 233
Mixtard - 191
Mobilat - 240
Moclobemid - 62
Modafinil - 82
Modasomil - 82
Moduretic - 125
Mogadon - 74
Molaxole - 232
Molsidolat - 138
Molsidomin - 138
Mometason - 208, 274
Mometason "Hexal" - 208
Mometason "Ratiopharm" - 208
Mönchspfeffer - 283
Mondeal - 74
Moniq Gynial - 262
Monobactame - 147
Monodex - 294
Monofer - 173
Monoket Retard - 138
Montelukast - 214
Montelukast "Accord" - 214
Montelukast "Actavis" - 214
Montelukast "Easypharm" - 214
Montelukast "Genericon" - 214
Montelukast "Krka" - 214
Montelukast "Ratiopharm" - 214
Montelukast "Sandoz" - 214
Montelukast "Stada" - 214
Montelukast Chiesi - 214
Monuril - 149
Morapid - 247
Morphin - 79, 247
Motilium - 232
Motion "Ratiopharm" - 262
Motrim - 148
Movalis - 239
Movicol - 232
Moviflex - 240
Moxifloxacin - 149
Moxifloxacin "1A Pharma" - 149
Moxifloxacin "Krka" - 149
Moxifloxacin "Ratiopharm" - 149
Moxifloxacin "Sandoz" - 149
Moxifloxacin "Stada" - 149
Moxonibene - 130
Moxonidin - 130
Moxonidin "Stada" - 130
Mucobene - 209
Mucosolvan - 209
Mucospas - 209
Multaq - 135
Multodrin - 274
Mundidol - 247
Mundisal - 221
Mupirocin - 272
Mutaflor - 233
Mutan - 61
Mycobutin - 151
Myconormin - 272
Mycophenolatmofetil "Medico Uno" - 90
Mycophenolatmofetil - 90
Mycophenolatmofetil "Sandoz" - 90
Mycostatin - 233, 272
Mydriaticum "Agepha" - 293
Myfenax - 90
Myfortic - 90
Myocholin - 84
Myocholine-Glenwood - 84
Mysoline - 42
Mysteclin - 282

N

Nadroparin - 164
Naftidrofuryl - 142
Naftifin - 272
Nalbuphin - 247
Nalbuphin "Amomed" - 247
Nalmefen - 79
Naltrexon - 79
Naltrexon "Hexal" - 79
Nalttrexon - 232
Naphazolin - 208, 294
Naprobene - 239
Naproxen - 239
Naproxen "Genericon" - 239
Naproxen "Infectopharm" - 239
Naproxen/Esomeprazol - 239
Naramig - 252
Naratriptan - 252
NaRI - 62
Nasacort - 208
Nasiben - 208
Nasic - 208
Nasivin - 208
Nasonex - 208
Nastrin - 204
Natalizumab - 90
Natriumfluorid - 221
Natriumoxybat - 84
Natriumperchlorat - 269
Natriumpicosulfat - 232
Navelbine - 202
Nebido - 262
Nebilan - 115
Nebivolol - 115
Nebivolol "1A Pharma" - 115
Nebivolol "Actavis" - 115
Nebivolol "G.L." - 115
Nebivolol "Genericon" - 115
Nebivolol "Ratiopharm" - 115
Nebivolol "Sandoz" - 115
Nebivolol "Stada" - 115
Nebivolol/HCT - 115
Nedocromil - 214
Nedocromil - 294
Neo Citran - 241
Neodolpasse - 239
Neo-Emedyl - 218
Neoimmun - 90
Neorecormon - 173
Neotigason - 275
Neriforte - 274
Nerisona - 274
Nervenruh - 74
Neulasta - 95
Neupogen - 95
Neupro - 47
Neurapas - 84
Neurofenac - 239
Neurolepsin - 53
Neurontin - 42
Neurotop - 42
Nevirapin "Sandoz" - 156
Nevirapine - 156
Nexavar - 202
Nexium - 224
Nicergin - 142
Nicergolin - 142
Nicolan - 138
Nicomorphin - 247
Nicorandil - 138
Nicorette - 79
Nicotinell - 79
Nifebene Retard - 120
Nifedipin - 115, 120
Nifedipin "Genericon" - 120
Nifedipin "Stada" - 120
Niften - 115
Nikotin - 79
Nilotinib - 202
Nimodipin - 120
Nimotop - 120
Nimvastid - 69
Nisoldipin - 120
Nitrazepam - 74
Nitrendipin - 120
Nitroderm - 138
Nitrofurantoin - 149
Nitrofurantoin "Agepha" - 149
Nitroglycerin - 138
Nitrolingual - 138
Nivaldipin - 120
Noax Uno - 247
Noctamid - 74
Noctor - 218
Nolvadex - 204
Nomegestrol/Estradiol - 262
Nomexor - 115
Nomexor Plus Hct - 115
Nootropika - 69
Norethisteron/Östrogen - 262
Norfloxacin - 149, 294
Norfloxacin "Ratiopharm" - 149
Norfloxacin "Sandoz" - 149
Normohex - 130
Norprolac - 283
Norvasc - 120
Norvir - 156
Novain - 294
Novalgin - 241
Novoeight - 167
Novolizer Salbutamol - 214
Novolizer Budesonid - 214
Novolizer Formoterol - 214
Novomix - 191
Novonorm - 190

Novorapid - 191
Novothyral - 269
Noxafil - 152
Nozinan - 53
Nplate - 167
Nulojix - 90
Nureflex - 239
Nurofen - 239
Nuvaring - 283*
Nystatin - 272
Nyzoc - 180

O

Octagam - 97
Octanate - 167
Oculotect - 294
Ofloxacin - 149, 294
Ofloxacin "Ratiopharm" - 149
Ofloxacin "Stada" - 149
Olanzapin - 53
Olanzapin "1A Pharma" - 53
Olanzapin "Actavis" - 53
Olanzapin "Bluefish" - 53
Olanzapin "Easypharm" - 53
Olanzapin "G.L." - 53
Olanzapin "Genericon" - 53
Olanzapin "Mylan" - 53
Olanzapin "Ranbaxy" - 53
Olanzapin "Ratiopharm" - 53
Olanzapin "Sandoz" - 53
Olanzapin "Stada" - 53
Olbetam - 182
Oleovit - 257, 294
Olicardin Retard - 138
Olmesartan - 106
Olmesartan-Komb.- 107
Olmetec - 106
Olmetec Plus - 107
Olodaterol - 214
Olsalazin - 233
Olysio - 156
Omacor - 182
Omalizumab - 214
Omec "Hexal" - 224
Omega-3-Fettsäuren - 182
Omepralan - 224
Omeprazol - 224
Omeprazol "1A Pharma" - 224
Omeprazol "Alternova" - 224
Omeprazol "Arcana" - 224
Omeprazol "Easypharm" - 224
Omeprazol "Genericon" - 224
Omeprazol "Ratiopharm" - 224
Omeprazol "Sandoz" - 224
Omeprazol "Stada" - 224
Omniflora - 233
Onbrez - 214
Oncotice - 95
Ondansan - 232
Ondansetron - 232
Onglyza - 190
Ophtaguttal "Agepha" - 294
Opipramol - 62
Oprymea - 47
Opsumit - 130
Oralair - 219
Orencia - 90
Orgametril - 262
Organo-Heparinoid - 142
Orgaran - 164
Ornithin - 232
Ortho-Gynest - 262
Oseltamivir (Influenza) - 156
Ospamox - 147
Ospen - 147
Ospexin - 147
Ospolot - 42
Osteonat - 257
Osteoviva - 257
Östradiol - 262
Östriol - 262
Östriol-Komb. - 262
Otanol - 294
Otosporin - 294
Otreon - 147
Otrivin - 208
Ovestin - 262
Oxazepam - 74
Oxcarbazepin - 42
Oxetacain - 225
Oxis - 214
Oxybuprocain - 294
Oxybutynin - 287
Oxybutynin "Erwo" - 287
Oxybutynin "Hexal" - 287
Oxybutynin "Ratiopharm" - 287
Oxycodon - 247
Oxycodon "Accord" - 247
Oxycodon/Naloxon - 247
Oxycodon-Hcl "Ratiopharm" - 247
Oxycontin - 247
Oxygerolan - 247
Oxymetazolin - 208
Oxynorm - 247

P

Palexia - 247
Paliperidon - 53
Pamidronat - 257
Pamidronat "Hospira" - 257
Pamitor - 257
Pamorelin - 204
Panchol - 180
Pankreoflat - 233
Panprabene - 224
Pantelmin - 149
Pantip - 224
Pantoloc - 224
Pantoprazol - 224
Pantoprazol "1A Pharma" - 224
Pantoprazol "Actavis" - 224
Pantoprazol "Alternova" - 224
Pantoprazol "A-Med" - 224
Pantoprazol "Arcana" - 224
Pantoprazol "Bluefish" - 224
Pantoprazol "G.L." - 224
Pantoprazol "Genericon" - 224
Pantoprazol "Gerot" - 224
Pantoprazol "Merck" - 224
Pantoprazol "Nycomed" - 224
Pantoprazol "Plus Pharma" - 224
Pantoprazol "Ranbaxy" - 224
Pantoprazol "Ratiopharm" - 224
Pantoprazol "Sandoz" - 224
Pantoprazol "Stada" - 224
Paracalcitol - 257
Paracetamol - 241
Paracetamol "Braun" - 241
Paracetamol "Genericon" - 241
Paracetamol "Kabi" - 241
Paracetamol-Kombinationen - 241
Paracodin - 209
Parapanol - 262
Parasitenmittel - 149
Pariet - 224
Parkemed - 239
Parlodel - 283
Parocetan - 61
Paromomycin - 233
Paroxat "Hexal" - 61
Paroxetin - 61
Paroxetin "1A Pharma" - 61
Paroxetin "Arcana" - 61
Paroxetin "Easypharm" - 61
Paroxetin "Genericon" - 61
Paroxetin "Plus Pharma" - 61
Paroxetin "Ratiopharm" - 61
Paspertin - 232
Passedan - 74
Pazopanib - 202
Pegasys - 95
Pegfilgrastim - 95
Peginterferon α2a - 95
Peginterferon α2b - 95
Pegintron - 95
Penbene - 147
Penicillamin - 240
Penicillin G-Natrium "Sandoz" - 147
Penicilline - 147
Penstad - 147
Pentaglobin - 97
Pentasa - 233
Pentohexal - 142
Pentomer - 142
Pentosan - 142
Pentoxi "Genericon" - 142
Pentoxifyllin - 142
Pen-V "G.L" - 147
Pen-V "Genericon" - 147
Perampanel - 42
Perfalgan - 241
Perindopril - 104
Periphere Vasodilatatoren - 142
Permente - 69
Pethidin - 247
Petinimid - 42
Pevaryl - 272
Pevisone - 272
Pfefferminzöl - 232
Phenoxybenzamin - 142
Phenoxymethylpenicillin - 147
Phenprocoumon - 164
Phenprocoumon "Ratiopharm" - 164
Phenylephrin - 208
Phenytoin - 42
Phlogenzym - 240
Phytomenadion - 167
Picato - 272
Picoprep - 232
Pilocarpin - 84, 293
Pilocarpin Puroptal - 293
Pioglitazon - 190
Pioglitazon "Accord" - 190
Pioglitazon "Hexal" - 190
Pioglitazon "Stada" - 190
Pioglitazon "Teva" - 190
Pioglitazon/Alogliptin - 190
Pioglitazone "Actavis" - 190
Piracetam - 69
Pirfenidon - 90
Piroxicam - 239, 240
Piroxistad - 239
Pivmecillinam - 147
Pk-Merz - 47
Plavix - 164
Plendil - 120
Podophyllotoxin - 272
Pomalidomid - 90
Ponatinib - 202

Posaconazol - 152
Positivum - 61
Pradaxa - 164
Pram - 61
Pramipexol - 47
Pramipexol "1A-Pharma" - 47
Pramipexol "Actavis" - 47
Pramipexol "Bluefish" - 47
Pramipexol "Genericon" - 47
Pramipexol "Ratiopharm" - 47
Pramipexol "Sandoz" - 47
Pramipexol "Stada" - 47
Pramulex - 61
Prasteron/Östrogen - 262
Prasugrel - 164
Pravastatin - 180
Pravastatin "1A Pharma" - 180
Pravastatin "Genericon" - 180
Pravastatin "Hexal" - 180
Pravastatin "Plus Pharma" - 180
Pravastatin "Ranbaxy" - 180
Pravastatin "Ratiopharm" - 180
Pravastatin "Sandoz" - 180
Pravastatin "Stada" - 180
Praxiten - 74
Prednisolon - 142, 267, 274, 294
Prednisolon "Agepha" - 267
Prednisolon "Nycomed" - 267
Prednisolut - 267
Prednison - 267
Pregabalin - 42
Pregnyl - 262
Prezista - 156
Prialt - 241
Primidon - 42
Pritramid - 247
Privigen - 97
Procoralan - 135
Procyclidin - 47
Prodafem - 262
Profenid - 239
Progedex - 262
Progesteron - 262
Prograf - 90
Progynova - 262
Prolastin - 167
Prolia - 257
Proluton - 262
Propafenon - 135
Propiverin - 287
Propranolol - 115
Propylthiouracil - 269
Proscar - 287
Prosicca - 294
Prosicca Sine - 294
Prosta Urgenin - 287
Protagent - 294
Protelos - 257
Prothipendyl - 53
Prothiucil - 269
Proxen - 239
Prucaloprid - 232
Prulifloxacin - 149
Pseudoephrin-Komb. - 208
Psorcutan - 275
Psychopax - 74
Pulmicort - 214
Pulmozyme - 209
Puregon - 262
Puri-Nethol - 202
Purinol - 197
PVP-Jod - 282
Pyrafat - 151
Pyralvex - 221
Pyrantel - 149
Pyrazinamid - 151
Pyrazinamid - 151
Pyridostigmin - 84

Q

Qlaira - 262
Quantalan - 182
Quetialan - 53
Quetiapin - 53
Quetiapin "Accord" - 53
Quetiapin "Easypharm" - 53
Quetiapin "G.L." - 53
Quetiapin "Genericon" - 53
Quetiapin "Krka" - 53
Quetiapin "Plus Pharma" - 53
Quetiapin "Ratiopharm" - 53
Quetiapin "Sandoz" - 53
Quilonorm - 53
Quinagolid - 283
Quinapril - 104
Quinapril/HCT - 105
Quinapril/Hct "Actavis" - 105

R

Rabeprazol - 224
Rabeprazol "1A Pharma" - 224
Rabeprazol "Actavis" - 224
Rabeprazol "Krka" - 224
Rabeprazol "Ratiopharm" - 224
Rabeprazol "Sandoz" - 224
Raloxifen - 263
Raloxifen "Teva" - 263
Raltegravir - 156
Ramicomp "Genericon" - 105
Ramipril - 104
Ramipril "1A Pharma" - 104
Ramipril "Actavis" - 104
Ramipril "Genericon" - 104
Ramipril "Hexal" - 104
Ramipril "Interpharm" - 104
Ramipril "Krka" - 104
Ramipril "Ratiopharm" - 104
Ramipril "Sandoz" - 104
Ramipril/HCT - 105
Ramipril/Hct "1A Pharma" - 105
Ramipril/Hct "Actavis" - 105
Ramipril/Hct "Hexal" - 105
Ramipril/Hct "Interpharm" - 105
Ramipril/Hct "Ratiopharm" - 105
Ramipril/Hct "Sandoz" - 105
Ranic - 225
Ranitidin - 225
Ranitidin "1A Pharma" - 225
Ranitidin "Ratiopharm" - 225
Ranitidin "Stada" - 225
Rapamune - 90
Rapamycin - 90
Rasagilin - 47
Rasilamlo - 107
Rasilez - 107
Rasilez Hct - 107
Ratiodolor - 239
Ratiograstim - 95
Ratiosoft - 208
Rebetol - 156
Rebif - 95
Reboxetin - 62
Rectopred - 267
Refacto - 167
Refobacin - 148, 272, 294
Relestat - 294
Relistor - 232
Relpax - 252
Relpivirin - 156
Relvar - 214
Remeron - 62
Remicade - 90
Reminyl - 69
Remodulin - 164
Renistad - 104
Renitec - 104
Renitec - 105
Rennie - 225
Repaglinid - 190
Repaglinid "Accord" - 190
Repaglinid "Actavis" - 190
Repaglinid "Ratiopharm" - 190
Repaglinid "Sandoz" - 190
Repaglinid "Stada" - 190
Reparil - 142
Requip - 47
Resochin - 240
Resolor - 232
Respicur - 214
Restex - 47
Resyl - 209
Retacrit - 173
Retigabin - 42
Retinol - 294
Retrovir - 156
Revatio - 130
Revia - 79
Revlimid - 90
Revolade - 167
Reyataz - 156
Rhababerextrakt - 221
Rheumesser - 240
Rheumon - 240
Rheumon Depot - 239
Rheutrop - 239
Rhinocort - 208
Rhinon - 208
Rhinoperd - 208
Rhinospray - 208
Ribavirin - 156
Rifabutin - 151
Rifampicin - 151
Rifaximun - 233
Rifoldin - 151
Rifoldin mit INH - 151
Rilmenidin - 130
Rilutek - 84
Riluzol - 84
Riluzol "Easypharm" - 84
Riluzol "Stada" - 84
RIMA - 62
Rimexolon - 294
Riociugat - 130
Riopan - 225
Risedronat - 257
Risedronat "Arcana" - 257
Risedronat "Ratiopharm" - 257
Risedronat "Sandoz" - 257
Risedronat "Stada" - 257
Risedronsäure "Bluefish" - 257
Risperdal - 53
Risperidon - 53
Risperidon "1A Pharma" - 53
Risperidon "Actavis" - 53
Risperidon "Easypharm" - 53
Risperidon "Genericon" - 53
Risperidon "Hexal" - 53
Risperidon "Plus Pharma" - 53
Risperidon "Ratiopharm" - 53

Risperidon "Sandoz" - 53
Risperidon "Stada" - 53
Ritalin - 82
Rituximab - 202
Rivacor - 115
Rivacor Plus - 115
Rivaroxaban - 164
Rivastigmin - 69
Rivastigmin "Actavis" - 69
Rivastigmin "Genericon" - 69
Rivastigmin "Ratiopharm" - 69
Rivastigmin "Sandoz" - 69
Rivastigmin "Stada" - 69
Rivotril "Roche" - 42
Rizatriptan - 252
Roactemra - 90
Robinul - 232
Rocaltrol - 257
Rocaltrol "Roche" - 257
Roferon-A "Roche" - 95
Roflumilast - 214
Rohypnol "Roche" - 74
Romiplostim - 167
Ropinirol - 47
Ropinirol "Actavis" - 47
Ropinirol "Krka" - 47
Ropinirol "Ratiopharm" - 47
Ropinirol "Sandoz" - 47
Ropinirol "Stada" - 47
Rosuvastatin - 180
Rotigotin - 47
Rowachol - 232
Rowalind - 240
Rowatinex - 287
Roxithromycin - 148
Roxithromycin "Genericon" - 148
Roxithromycin "Sandoz" - 148
Roxithrostad - 148
Rozex - 272
Rubriment - 240
Rufinamid - 42
Rulide - 148
Rupafin - 218
Rupatadin - 218
Rutosid - 142
Ruxolitinib - 202
Rytmonorma - 135

S

Sabalis serrulatae fructus - 287
Sabril - 42
Sab-Simplex - 232
Saflutan Sine - 293
Salagen - 84
Salazopyrin - 233
Salbutamol - 214
Sali-Aldopur - 125
Salmeterol - 214
Salmeterol/Fluticason - 214
Salofalk - 233
Sanaxin - 147
Sandimmun Neoral - 90
Sandoparin - 164
Santizor - 287
Saquinavir - 156
Saroten - 62
Sativex Spray - 241
Saxagliptin - 190
Sayana - 262
Scheriproct - 142
Schilddrüsenhormon - 269
Scottopect - 209
Sebivo - 156
Sedacoron - 135
Seebri - 214
Selegilin - 47
Selektive Immunsuppressiva - 90
Selexid - 147
Selincro - 79
Seloken Plus Retard - 115
Seloken Retard - 115
Senna-Glycoside - 232
Seractil - 239
Serdolect - 53
Seretide - 214
Serevent - 214
Sermion - 142
Seropram - 61
Seroquel - 53
Seroxat - 61
Sertindol - 53
Sertralin - 61
Sertralin "1A Pharma" - 61
Sertralin "Actavis" - 61
Sertralin "Bluefish" - 61
Sertralin "Easypharm" - 61
Sertralin "G.L." - 61
Sertralin "Genericon" - 61
Sertralin "Hexal" - 61
Sertralin "Interpharm" - 61
Sertralin "Krka" - 61
Sertralin "Pfizer" - 61
Sertralin "Ranbaxy" - 61
Sertralin "Ratiopharm" - 61
Sertralin "Sandoz" - 61
Sertralin "Stada" - 61
Sevikar - 107
Sevikar Hct - 107
Sialin-Sigma - 221
Sibelium - 84
Siccaforte - 294
Siccaprotect - 294
Siccasan - 294
Sifrol - 47
Silber-Sulfadiazin - 272
Sildenafil - 130, 287
Sildenafil "1A Pharma" - 287
Sildenafil "Ratiopharm" - 287
Silikate - 232
Silymarin - 232
Simeprevir - 156
Simponi - 90
Simvarcana - 180
Simvastad - 180
Simvastatin - 180
Simvastatin "1A Pharma" - 180
Simvastatin "Actavis" - 180
Simvastatin "Alternova" - 180
Simvastatin "Bayer" - 180
Simvastatin "Bluefish" - 180
Simvastatin "Genericon" - 180
Simvastatin "Hexal" - 180
Simvastatin "Interpharm" - 180
Simvastatin "Merck" - 180
Simvastatin "Plus Pharma" - 180
Simvastatin "Ranbaxy" - 180
Simvastatin "Ratiopharm" - 180
Simvastatin "Sandoz" - 180
Simvastatin "Teva" - 180
Simvastatin/Ezetimib - 182
Simvastatin/Fenofibrat - 182
Simvatin - 180
Sinecatechin - 272
Sinemet - 47
Singulair - 214
Sintrom - 164
Sitagliptin - 190
Sixantone - 204
Skinoren - 278
SNRI - 62
Sofosbuvir - 156
Solatcit - 61
Solcoseryl - 221, 294
Solian - 53
Solifenacin - 287
Solu-Celestan - 267
Solu-Dacortin - 267
Solu-Medrol - 267
Solu-Volon - 267
Somnal - 74
Somnubene - 74
Sorafenib - 202
Sormodren - 47
Sortis - 180
Sotacor - 115
Sotahexal - 115
Sotalol - 115
Sotastad - 115
Sovaldi - 156
Spasmolyt - 287
Spasmo-Urgenin - 287
Sperti - 142
Spezifische Antirhreumatika - 240
Spiriva - 214
Spirobene - 125
Spirohexal - 125
Spirono "Genericon" - 125
Spirono "Genericon" - 125
Spironolacton - 125
Spironolacton "Agepha" - 125
Spironolacton/Bendroflumethiazid - 125
Spironolacton/Buticid - 125
Sporanox - 152
Sprycel - 202
Stablon - 62
Stalevo - 47
Stelara - 90
Steozol - 257
Stesolid - 74
Stieprox - 272
Stimulantien - 135
Stocrin - 156
Strattera - 82
Stribild - 156
Striverdi - 214
Strontiumranelat - 257
Subcuvia - 97
Suboxone - 79
Substitol - 79
Subutex - 79
Sucralan - 225
Sucralfat - 225
Sucralfat "Genericon" - 225
Sucramed - 225
Sulfamethoxazol/Trimethoprim - 148
Sulfametrol/Trimethoprim - 148
Sulfasalazin - 233
Sulfonamide - 148
Sulpirid - 53
Sultamicillin - 147
Sultanol - 214
Sultiam - 42
Sumatriptan - 252
Sumatriptan "1A Pharma" - 252
Sumatriptan "Hexal" - 252
Sumatriptan "Sandoz" - 252
Sumatriptan "Stada" - 252
Sunitinib - 202

Suprarenin - 135
Suprecur - 204
Suprefact - 204
Supressin - 130
Sutent - 202
Sycrest - 53
Symbicort - 214
Symbioflor - 95, 233
Synkapton - 252
Syscor - 120

T

Tacalcitol - 275
Tacni Transplant - 90
Tacrolimus - 90
Tacrolimus "Sandoz" - 90
Tadalafil - 130
Tadalafil - 287
Tadim - 149
Tafamidis - 84
Tafluprost - 293
Talcid - 225
Taloxa - 42
Tamiflu - 156
Tamoxifen - 204
Tamoxifen "Arcana" - 204
Tamoxifen "Ratiopharm" - 204
Tamoxifen "Sandoz" - 204
Tamsu "Genericon" - 287
Tamsulosin - 287
Tamsulosin "Actavis" - 287
Tamsulosin "Arcana" - 287
Tamsulosin "Easypharm" - 287
Tamsulosin "Hexal" - 287
Tamsulosin "Interpharm" - 287
Tamsulosin "Krka" - 287
Tamsulosin "Plus Pharma" - 287
Tamsulosin "Ranbaxy" - 287
Tamsulosin "Ratiopharm" - 287
Tamsulosin "Sandoz" - 287
Tamsulosin "Stada" - 287
Tanatril - 104
Tandemact - 190
Tangolita - 262
Tannalbin - 233
Tantum Rosa - 283
Tantum Verde - 221
Tapentadol - 247
Tarceva - 202
Tardyferon - 173
Tardyferon-Fol - 173
Targin - 247
Targocid - 149
Targretin - 202
Tarivid - 149
Tasigna - 202
Tasmar - 47
Tavanic - 149
Tebofortan - 69
Tecfidera - 84
Teer - 275, 278
Tegretol - 42
Teicoplanin - 149
Telaprevir - 156
Telbivudin - 156
Telfast - 218
Telmicard - 106
Telmisartan - 106
Telmisartan "Ratiopharm" - 106
Telmisartan "Sandoz" - 106
Telmisartan "Stada" - 106
Telmisartan/HCT - 107
Telmisartan/Hct "Ratiopharm" - 107
Telmisartan/Hct "Sandoz" - 107
Telmisartan/Hct "Stada" - 107
Telzir - 156
Temesta - 74
Temgesic - 247
Temodal - 202
Temozolomid - 202
Temozolomid "Ratiopharm" - 202
Tenofovir - 156
Tenoretic - 115
Tenormin - 115
Tensan Retard - 120
Tepilta - 225
Terazosin - 130, 287
Terbiderm - 272
Terbinafin - 272
Terbinafin - 272
Terbinafin "Actavis" - 272
Terbinafin "Genericon" - 272
Terbinafin "Ratiopharm" - 272
Terbinafin "Stada" - 272
Terbutalin - 214
Teriparatid - 257
Testogel - 262
Testosteron - 262
Testoviron - 262
Tetmodis - 84
Tetrabenazin - 84
Tetracain - 221
Tetrazyclin - 282
Tetrazyklika - 62
Tetrazykline - 148
Teveten - 106
Teveten - 107
Thalidomid - 90
Thalidomide Celgene - 90
Theophyllin - 214
Theospirex - 214
Thiamazol - 269
Thiamazol "Sandoz" - 269
Thioguanin - 202
Thioguanin "GSK" - 202
Thomapyrin - 241
Thrombo Ass - 164
Thrombocid - 142
Thrombodine - 164
Thrombophob - 142
Thromboreductin - 202
Thrombostad - 164
Thrombozytenaggregationshemmer - 164
Thyrex - 269
Tiagabin - 42
Tianeptin - 62
Tiaprid - 53
Tibolon - 262
Ticagrelor - 164
Ticlopidin - 164
Tilade - 214
Tilavist - 294
Timoftal - 293
Timolol - 293
Timolol Santen - 293
Timophtal - 293
Timoptic - 293
Tioconazol - 272
Tiotropiumbromid - 214
Tipranavir - 156
Tirizin - 218
Tivicay - 156
TNF-Hemmer - 90
Tobi - 148
Tobradex - 294
Tobramycin - 148, 294
Tobrasix - 148
Tobrex - 294
Tocilizumab - 90
Tocopherol - 208
Tolcapon - 47
Tolterodin - 287
Tolterodin "Accord" - 287
Tolterodin "Actavis" - 287
Tolterodin "Easypharm" - 287
Tolterodin "Pfizer" - 287
Tolterodin "Ratiopharm" - 287
Tolucombi - 107
Tolura - 106
Tolvon - 62
Topamax - 42
Topilex - 42
Topiramat - 42
Topiramat "1A Pharma" - 42
Topiramat "Bluefish" - 42
Topiramat "Ratiopharm" - 42
Topiramat "Sandoz" - 42
Topiramat "Stada" - 42
Topische Antirheumatika - 240
Topotecan - 202
Torasemid - 125
Torasemid "Hexal" - 125
Toviaz - 287
Tracleer - 130
Tradolan - 247
Trajenta - 190
Tramadol - 247
Tramadol "1A Pharma" - 247
Tramadol/Paracetamol - 247
Tramadolhydrochlorid "Actavis" - 247
Tramadolor - 247
Tramal - 247
Tramastad - 247
Tramazolin - 208
Tramundal - 247
Tranexamsäure - 167
Transtec - 247
Trastuzumab - 202
Traumaplant - 240
Traumasalbe „Weleda“ - 240
Travatan - 293
Travocort - 272
Travogen - 272
Travoprost - 293
Trazodon - 62
Trenantone - 204
Trental - 142
Treprostinil - 164
Tresiba - 191
Tresleen - 61
Tretinoin - 202
Triamcinolon - 208, 221, 267, 274
Triamcinolon - 221
Triazolam - 74
Tricef - 147
Trichex - 149
Trileptal - 42
Trimetazidin - 135
Trimethoprim - 148
Triprim - 148
Triptorelin - 204
Trisequens - 262
Tritace - 104
Tritazide - 105
Trittico - 62
Triumeq - 156
Trizivir - 156
Trizyklika - 62

Trobalt - 42
Tropicamid - 293
Trospium - 287
Trosyd - 272
Trusopt - 293
Truvada - 156
Truxal - 53
Trypsin-Kombinationen - 240
Tuscalman - 209
Twynsta - 107
Tysabri - 90
Tyverb - 202

U

Udima - 148
Ulcogant - 225
Ulcostad - 225
Ulcusan - 225
Ulipristal - 263
Ulsal - 225
Ultibro - 214
Ultracortenol - 294
Ultralan - 274
Umprel - 47
Unasyn - 147
Unidrox - 149
Unifyl - 214
Uralyt - 287
Urapidil - 130
Urbason - 267
Urivesc - 287
Urocard - 130
Uroflo - 287
Urosin - 197
Uro-Vaxom - 287
Ursodesoxycholsäure - 232
Ursofalk - 232
Ustekinumab - 90
Utrogestan - 262

V

Valaciclovir - 156
Valaciclovir "Arcana" - 156
Valaciclovir "Bluefish" - 156
Valaciclovir "Sandoz" - 156
Valcyte - 156
Valdoxan - 62
Valette - 262
Valganciclovir - 156
Valproinsäure - 42
Valsacor - 106
Valsarcomp - 107
Valsartan - 106
Valsartan "1A Pharma" - 106
Valsartan "Actavis" - 106
Valsartan "G.L." - 106
Valsartan "Genericon" - 106
Valsartan "Plus Pharma" - 106
Valsartan "Ratiopharm" - 106
Valsartan "Sandoz" - 106
Valsartan "Stada" - 106
Valsartan/Hct "1A Pharma" - 107
Valsartan/Hct "Actavis" - 107
Valsartan/Hct "G.L." - 107
Valsartan/Hct "Krka" - 107
Valsartan/Hct "Plus Pharma" - 107
Valsartan/Hct "Ratiopharm" - 107
Valsartan/Hct "Sandoz" - 107
Valsartan/Hct "Stada" - 107
Valsartan-Komb. - 107
Valsax - 106
Valtrex - 156
Vancomycin - 233
Vancomycin Enterocaps - 233
Vanquoral - 90
Vantas - 204
Vareniclin - 79
Varikositas-Therapie - 142
Vasonit - 142
Vastarel - 135
Velmetia - 190
Vemurafenib - 202
Venaxibene - 62
Vendal - 247
Venlafab - 62
Venlafaxin - 62
Venlafaxin "1A Pharma" - 62
Venlafaxin "Actavis" - 62
Venlafaxin "Bluefish" - 62
Venlafaxin "Easypharm" - 62
Venlafaxin "G.L." - 62
Venlafaxin "Genericon" - 62
Venlafaxin "Hexal" - 62
Venlafaxin "Krka" - 62
Venlafaxin "Sandoz" - 62
Venlafaxin "Stada" - 62
Venobene - 142
Venofer - 173
Venoruton - 142
Venoruton Heparin - 142
Venosin - 142
Venostasin - 142
Ventavis - 164
Vepesid - 202
Verapabene - 120
Verapamil - 120
Verboril - 239
Veregen - 272
Veroptinstada - 120
Vertirosan - 218
Vertirosan B6 - 218
Vesanoid - 202
Vesicare - 287
Vetren - 142
Vexol - 294
Vfend - 152
Viagra - 287
Vibramycin - 148
Vibravenös - 148
Vibrocil - 208
Vicard - 130
Victoza - 190
Victrelis - 156
Vidaza - 202
Vi-De3-Tropf. - 257
Videx - 156
Vigabatrin - 42
Vilan - 247
Vildagliptin - 190
Vimovo - 239
Vimpat - 42
Vinorelbin - 202
Vipdomet - 190
Vipidia - 190
Viramune - 156
Viread - 156
Viromed - 156
Viropel - 156
Visanne - 262
Viscosan - 294
Vistagan - 293
Vitamin B12 - 173
Vitamin-K-Antagonisten - 164
Vobaderm - 272
Volibris - 130
Volina - 262
Volon - 221, 267
Volon-A - 274
Voltadol - 240
Voltaren - 239, 240, 294
Voriconazol - 152
Vortioxetin - 62
Votrient - 202
Votubia - 202
vWF - 167
Vyndaqel - 84

W

Wellbutrin - 62
Wick Vaporub - 209
Wobe-Mugos - 205
Wobenzym - 240

X

Xalacom - 293
Xalatan - 293
Xalkori - 202
Xanor - 74
Xarelto - 164
Xatral - 287
Xefo - 239
Xeloda - 202
Xeplion - 53
Xgeva - 257
Xiclav - 147
Xigduo - 190
Xipamid - 125
Xolair - 214
Xorox - 294
Xtandi - 204
Xylometazolin - 208
Xyrem - 84
Xyzall - 218

Y

Yasmin - 262
Yasminelle - 262
Yaz - 262
Yellox - 294
Yentreve - 287
Yirala - 262
Yomogi - 233
Yris - 262

Z

Zaditen - 218
Zaditen - 294
Zalasta - 53
Zaldiar - 247
Zanidip - 120
Zanipril - 105
Zantac - 225
Zarzio - 95
Zavedos - 202
Zebinix - 42
Zeffix - 156
Zelboraf - 202
Zeldox - 53
Zemplar - 257
Zerlinda - 257
Ziagen - 156
Ziconotid - 241
Zidovudin - 156
Zindaclin - 278
Zinnat - 147
Ziprasidon - 53
Ziprasidon "Krka" - 53
Ziprasidon "Stada" - 53
Zithromax - 148

Zocord - 180
Zoely - 262
Zofran - 232
Zoladex - 204
Zoldem - 74
Zoledronat - 257
Zoledronsäure "Fresenius Kabi" - 257
Zoledronsäure "Genericon" - 257
Zoledronsäure "Sandoz" - 257
Zoledronsäure "Teva" - 257
Zolmitriptan - 252
Zolmitriptan "1A Pharma" - 252
Zolmitriptan "Sandoz" - 252
Zolmitriptan "Stada" - 252
Zolpidem - 74
Zolpidem "Hexal" - 74
Zolpidem "Ratiopharm" - 74
Zometa - 257
Zomig - 252
Zonegran - 42
Zonisamid - 42
Zopiclon - 74
Zoroxin - 294
Zovirax - 156, 272, 294
Zuclopenthixol - 53
Zurcal - 224
Zyloric - 197
Zymafluor - 221
Zypadhera - 53
Zyprexa - 53
Zyrtec - 218
Zytiga - 204
Zyvoxid - 149

Intrinsic Activity

www.intrinsicactivity.org

An Online Open-Access Publication of the Austrian Pharmacological Society (APHAR)