

# **Gutachten über die Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland**

für den

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Addendum

Juli 2007

Prof. Dr. Dr. med. Reinhard Rychlik

Am Ziegelfeld 28  
51399 Burscheid  
02174 7151-0

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Allgemeiner Teil</b>	<b>4</b>
1.1	Einführung	4
1.2	Vorgehensweise	5
1.3	Methodik und Kalkulation der Anzahl der behandelten Patienten	6
1.4	Zusammenfassung	8
1.5	Abschließende Diskussion und Fazit	10
<b>2</b>	<b>Indikationsspezifischer Teil</b>	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Chronischer Tumorschmerz</b>	<b>13</b>
2.1.1	Arbeitshypothese	13
2.1.2	Indikation	13
2.1.3	Epidemiologie	14
2.1.4	Therapie	14
2.1.5	Ergebnis	15
2.1.6	Diskussion und Limitation	16
<b>2.2</b>	<b>Demenz</b>	<b>18</b>
2.2.1	Arbeitshypothese	18
2.2.2	Indikation	18
2.2.3	Epidemiologie	19
2.2.4	Therapie	19
2.2.5	Ergebnis	19
2.2.6	Diskussion und Limitation	20
<b>2.3</b>	<b>Depression</b>	<b>22</b>
2.3.1	Arbeitshypothese	22
2.3.2	Indikation	22
2.3.3	Epidemiologie	23
2.3.4	Therapie	23
2.3.5	Ergebnis	24
2.3.6	Diskussion und Limitation	26
<b>2.4</b>	<b>Hepatitis C</b>	<b>27</b>
2.4.1	Arbeitshypothese	27
2.4.2	Indikation	27
2.4.3	Epidemiologie	28
2.4.4	Therapie	29
2.4.5	Ergebnis	29
2.4.6	Diskussion und Limitation	30
<b>2.5</b>	<b>Hypertonie</b>	<b>32</b>
2.5.1	Arbeitshypothese	32
2.5.2	Indikation	32
2.5.3	Epidemiologie	33
2.5.4	Therapie	33
2.5.5	Ergebnis	34
2.5.6	Diskussion und Limitation	35
<b>2.6</b>	<b>Migräne</b>	<b>38</b>
2.6.1	Arbeitshypothese	38
2.6.2	Indikation	38
2.6.3	Epidemiologie	38
2.6.4	Therapie	39
2.6.5	Ergebnis	40
2.6.6	Diskussion und Limitation	41

<b>2.7</b>	<b>Osteoporose</b>	<b>42</b>
2.7.1	Arbeitshypothese	42
2.7.2	Indikation	42
2.7.3	Epidemiologie	42
2.7.4	Therapie	45
2.7.5	Ergebnis	46
2.7.6	Diskussion und Limitation	48
<b>2.8</b>	<b>Rheumatoide Arthritis</b>	<b>52</b>
2.8.1	Arbeitshypothese	52
2.8.2	Indikation	52
2.8.3	Epidemiologie	53
2.8.4	Therapie	53
2.8.5	Ergebnis	56
2.8.6	Diskussion	57
<b>2.9</b>	<b>Schilddrüsenkarzinom</b>	<b>61</b>
2.9.1	Arbeitshypothese	61
2.9.2	Indikation	61
2.9.3	Epidemiologie	61
2.9.4	Therapie/Diagnostik	62
2.9.5	Ergebnisse	63
2.9.6	Diskussion und Limitation	65
<b>2.10</b>	<b>Schizophrenie</b>	<b>66</b>
2.10.1	Arbeitshypothese	66
2.10.2	Indikation	66
2.10.3	Epidemiologie	66
2.10.4	Therapie	67
2.10.5	Ergebnisse	67
2.10.6	Diskussion und Limitationen	68
<b>3</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>4</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>

# 1 Allgemeiner Teil

## 1.1 Einführung

Aufgrund kontinuierlich steigender finanzieller Belastungen der gesetzlichen Krankenkassen (GKV), u.a. infolge des medizinischen Fortschritts und der demographischen Entwicklung, bestehen seit Jahren Bemühungen, die Kosten vor allem auch für Arzneimittel zu senken.

Das zu Lasten der GKV verordnete Umsatzvolumen für Arzneimittel ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen. Im Jahr 2005 betragen die Ausgaben der GKV für Arzneimittel 25,4 Mrd. Euro.<sup>1</sup> Im Vergleich zum Jahr 2002 bedeutete dies einen Anstieg um 8,5 %.

Mit zahlreichen Reformen wurde von Seiten des Gesetzgebers versucht, die Ausgabensteigerungen in Diagnostik und Therapie zu begrenzen. Vor diesem Hintergrund besteht die Gefahr einer Unterversorgung der Patienten, die sich in Zukunft noch verstärken könnte.

Trotz des Kostendrucks besteht aber weiterhin der medizinische und auch rechtliche Anspruch, jeden Erkrankten bedarfsgerecht zu behandeln. Eine einheitliche Definition des Bedarfs liegt jedoch nicht vor.<sup>2</sup>

Ungeachtet dieses ethischen Anspruchs haben in den letzten Jahren verschiedene Untersuchungen gezeigt, dass in Deutschland in vielen Bereichen eine Unterversorgung herrscht.<sup>2,3,4,5</sup>

Der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen hat Unterversorgung folgendermaßen definiert:

„Die teilweise oder gänzliche Verweigerung einer Versorgung trotz individuellen, professionell, wissenschaftlich und gesellschaftlich anerkannten Bedarfs, obwohl an sich Leistungen mit hinreichend gesichertem Netto-Nutzen und bei medizinisch gleichwertigen Leistungsalternativen in effizienter Form, also i.e.S. wirtschaftlich, zur Verfügung stehen, ist eine Unterversorgung...“<sup>2</sup>

Aufgrund fortlaufender Eingriffe durch neue Gesetze und damit verbundenen zahlreichen Änderungen, u.a. in der Abrechnungspraxis im ambulanten wie stationären Bereich, durch die sich auch die Versorgungspraxis geändert haben dürfte, ist eine aktuelle Betrachtung der Versorgungssituation in Deutschland indiziert. Nur in den wenigsten medizinischen Versorgungsbereichen liegen umfassende Daten aus Versorgungsforschungsstudien vor, die Aufschluss über die aktuelle Versorgungssituation und Probleme in der Versorgung geben könnten. Da entsprechende Studien zeit- und kostenintensiv sind, wird im Rahmen dieses Gutachtens die aktuelle Versorgung mit Arzneimitteln in Deutschland ausgehend von den aktuellen Verbrauchszahlen untersucht, um einen Beitrag zur Diskussion über die gegenwärtige Arzneimittelversorgung im deutschen Gesundheitswesen zu leisten.

## 1.2 Vorgehensweise

Ausgehend von dem Gutachten für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) „Defizite in der Arzneimittelversorgung in Deutschland“ der Fricke & Pirk GmbH<sup>5</sup>, das auf Arzneimittelabsatzzahlen aus dem Jahr 2002 beruht, soll die aktuelle Versorgungssituation mit Arzneimitteln in Deutschland abgebildet werden.

Um die Arzneimittelversorgung in Deutschland zu untersuchen, wird ein „Soll-Ist-Vergleich“ durchgeführt und die Anzahl der Erkrankten den adäquat Behandelten gegenübergestellt. Zur Bestimmung der Anzahl der Erkrankten werden die epidemiologischen Daten der aktuellen Literatur entnommen. Die zugrunde gelegte Soll-Therapie entspricht den aktuellen Leitlinien der jeweiligen wissenschaftlichen Fachgesellschaft. Wenn keine Leitlinien vorliegen, werden Therapieempfehlungen aus einschlägiger Literatur bzw. Fachbüchern herangezogen. Die Anzahl der adäquat Behandelten wird ausgehend von den Absatzzahlen bestimmter Arzneimittel(-gruppen) kalkuliert.

Folgende Fragen sollten untersucht werden, um Aussagen über die Arzneimittelversorgung in Deutschland zu treffen:

1. Wie viel Prozent der Erkrankten werden ausreichend behandelt?
2. Wie viel Prozent der Erkrankten bzw. der Behandelten werden entsprechend den geltenden Leitlinien bzw. evidenzbasierten Therapieempfehlungen behandelt?
3. Wie viel Prozent der Erkrankten bzw. der Behandelten werden mit innovativen Arzneimitteln behandelt?

Vorgesehen war ein Vergleich zwischen Versicherten der privaten Krankenversicherung (PKV) und der GKV. Um Daten über die Versorgung im Rahmen der PKV in Deutschland zu erhalten, wurden 55 PKVen und der PKV-Verband um Mithilfe gebeten. Allerdings konnte von keiner PKV die benötigten Daten geliefert werden. Entsprechende aktuelle Literaturdaten zur Arzneimittelversorgung von PKV-Patienten lagen in den gewählten Indikationen nicht vor, sodass ein GKV-PKV-Vergleich nicht geführt werden konnte. Darüber hinaus war der geplante Vergleich zur Versorgungspraxis mit innovativen Arzneimitteln in Deutschland und anderen Ländern aufgrund fehlender Daten nicht durchführbar.

Zur kritischen Betrachtung des weiten Bereichs der Arzneimittelversorgung wurde auf einige Erkrankungsbilder fokussiert. Im letzten Gutachten für den VFA zu diesem Thema wurden folgende Indikationen untersucht: arterielle Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Migräne, multiple Sklerose, Depression, Demenz, Schizophrenie, chronischer Schmerz, Osteoporose und rheumatoide Arthritis.<sup>5</sup>

Generell bieten sich zwei Gruppen von Erkrankungen für diese Untersuchung an:

1. Erkrankungen, die typischerweise, zumindest als Initialtherapie, mit einer Monotherapie behandelt werden.
2. Erkrankungen, die nach neuesten Erkenntnissen, z.B. klinischen Studien, mit einem innovativen Arzneimittel zu behandeln sind. Dies ist z.B. im Bereich der Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis) und der Onkologie zu erwarten.

Bei der Indikationsauswahl wurde die Expertise der Mitgliedsfirmen des VFA genutzt und um Vorschläge von Indikationen, bei denen Versorgungsdefizite mit der gewählten Methodik darstellbar sind, gebeten. Mit dem Ziel, die Aussagekraft der Untersuchung zu erhöhen, wurden – bezogen auf das vorangehende Gutachten – einige Indikationen (koronare Herzkrankheit, Multiple Sklerose) durch andere ersetzt. Im Rahmen der Vorselektion wurden folgende 13 Indikationen in die engere Wahl gezogen: chronische Herzinsuffizienz, Demenz, Depression, Hepatitis C, Hypertonie, Karzinome (allgemein), Migräne, Osteoporose, Psoriasis, Schilddrüsenkarzinom, Schizophrenie, Tumorschmerz und rheumatoide Arthritis.

Für diese Vorselektion von Indikationen wurde im November 2006 eine Literaturrecherche in den Datenbanken Medline und EMBASE des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) durchgeführt und nach aktueller Literatur zur Epidemiologie sowie der Versorgungssituation gesucht.

Für verschiedene Krebserkrankungen, chronische Herzinsuffizienz und Psoriasis, die in die engere Wahl gezogen worden waren, ist eine Unterversorgung nach Sichtung der Literatur wahrscheinlich, aber nicht mit dem gewählten methodischen Ansatz der Sekundärdatenanalyse darstellbar.

Folgende zehn Indikationen wurden in dem vorliegenden Gutachten berücksichtigt:

- Demenz
- Depression
- Hepatitis C
- Hypertonie
- Migräne
- Osteoporose
- Schilddrüsenkarzinom
- Schizophrenie
- Tumorschmerz
- Rheumatoide Arthritis

### *1.3 Methodik und Kalkulation der Anzahl der behandelten Patienten*

Der Fokus bei der Bestimmung der Anzahl der Behandelten liegt auf den GKV-Patienten. Die Arzneimittelabsatzzahlen wurden der NVI-(NationalenVerordnungsInformation)-Datenbank der

INSIGHT Health GmbH (Waldems-Esch), im Folgenden als Insight-Datenbank bezeichnet, entnommen. Die Insight-Datenbank erfasst die über die Apothekenrechenzentren abgerechneten GKV-Verordnungen (Abdeckung 99,8 %) auf monatlicher Basis.<sup>6</sup>

Der VFA lieferte nach Absprache die Daten der Insight-Datenbank (Abgabemengen der Wirkstoffe aufgeschlüsselt nach Dosierung, Packungsgröße sowie Darreichungsform) zu benötigten Wirkstoffgruppen bzw. den entsprechenden ATC-Codes<sup>7</sup> in den gewählten Indikationen. Es wurden die Absatzzahlen über 12 Monate, von November 2005 bis Oktober 2006, ausgewertet. Dieser Beobachtungszeitraum war in allen untersuchten Indikationen die Grundlage für die weiteren Berechnungen. Zusätzlich wurden bei einzelnen Indikationen Daten, z.B. Verkaufszahlen von Mitgliedern des VFA, herangezogen.

Zur Kalkulation der Ist-Versorgung wurden für die einzelnen Indikationen, ausgehend von der in den Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften empfohlenen Arzneimitteltherapie, die relevanten Wirkstoffgruppen bzw. Arzneimittel sowie das Therapieregime ermittelt. Anschließend wurde zu diesen Wirkstoffen, basierend auf in der Insight-Datenbank erfassten Arzneimittelabgabebeträgen, die Ist-Versorgung für die einzelnen Indikationen kalkuliert. Hierbei wurden die Arzneimittelabgabemengen mithilfe von definierten Tagesdosen (DDD=defined daily doses) in die Anzahl der abgegebenen Tagesdosen umgerechnet. Ausgehend von den DDDs wurde anschließend kalkuliert, wie viele Patienten mit den jeweiligen Arzneimitteln leitlinienkongruent über ein Jahr (analog zum Beobachtungszeitraum) behandelt werden können. Diese Anzahl wird im Folgenden als Therapiejahre angegeben.

Zur Bestimmung der DDD wurde die amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2006<sup>7</sup> verwendet bzw. bei fehlenden Angaben die DDD gemäß Leitlinie und der Beschlussfassung des GKV-Arzneimittelindex<sup>8</sup> kalkuliert.

Alle kalkulierten Angaben zu den behandelten Patienten beziehen sich auf GKV-Patienten. Daher wurden für den Soll-Ist-Vergleich die epidemiologischen Angaben für Deutschland auf diese Bevölkerungsgruppe (70.298.156 GKV-Versicherte, Stand 01.07.2006)<sup>1</sup> umgerechnet.

Dabei ist jedoch zu bedenken, dass die Ausrichtung der Beiträge in der privaten Krankenversicherung am individuellen Krankheitsrisiko zu einer Risikoselektion zu Ungunsten der gesetzlichen Krankenversicherung führt. Zudem sind die gesetzlichen Krankenversicherungen verpflichtet, jeden Bewerber ohne eine Risikoprüfung aufzunehmen (Kontrahierungszwang). Für Versicherte mit einem Einkommen oberhalb der Versicherungspflichtgrenze, die zwischen den Versicherungsformen wählen können, lohnt sich der Wechsel zur PKV nur dann, wenn diese aufgrund ihrer gesundheitlichen Konstitution keine höheren Beiträge als in der GKV zahlen müssen. Damit unterschätzt die Annahme der Gleichverteilung von Prävalenzen auf die beiden Versicherungsformen die tatsächliche Krankheitshäufigkeit in der GKV.<sup>9</sup>

## 1.4 Zusammenfassung

Das Institut für Empirische Gesundheitsökonomie wurde vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) beauftragt, ein Gutachten zur Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland zu erstellen und Defizite in der Arzneimittelversorgung zu identifizieren.

Nach einem Screening der Literatur zur Versorgungslage bei der Arzneimitteltherapie wurden insgesamt zehn Indikationen gezielt untersucht: Demenz, Depression, Hepatitis C, Hypertonie, Migräne, Osteoporose, Schilddrüsenkarzinom, Schizophrenie, Tumorschmerz und rheumatoide Arthritis.

Die Defizite in der Arzneimittelversorgung werden über einen „Soll-Ist-Vergleich“ aufgedeckt, indem die Anzahl der Erkrankten den adäquat Behandelten gegenübergestellt wird. Epidemiologische Daten der aktuellen Literatur dienen zur Bestimmung der Anzahl der Erkrankten. Als Soll-Therapie wurden aktuelle Leitlinien der jeweiligen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zugrunde gelegt. Die tatsächliche Arzneimitteltherapie wurde anhand detaillierter Absatzzahlen von Apothekenrechenzentren ermittelt und der in den Leitlinien geforderten Therapie gegenübergestellt.

Die Pharmakotherapie wurde unter einem „worst-case-scenario“ betrachtet und immer jeweils von der leitliniengemäß kürzesten Therapiedauer, niedrigsten Dosierung und der Untergrenze der Prävalenzangaben ausgegangen. Somit wird in diesem Gutachten nicht das tatsächliche Ausmaß der Unterversorgung, sondern die Untergrenze der Unterversorgung bzw. die zweifelsfrei nachzuweisende Unterversorgung dargestellt. Auf dieser Basis können abschließend folgende Aussagen zur Versorgungslage in den untersuchten Indikationen getroffen werden:

### Chronischer Tumorschmerz

Sowohl die einschlägige Literatur als auch die durchgeführte Analyse kommen zu dem Ergebnis, dass 21 % der Patienten mit chronischen Tumorschmerzen im fortgeschrittenen Stadium von Krebserkrankungen nicht ausreichend mit Arzneimitteln versorgt werden.

### Demenz

Die Analyse zeigt eine Unterversorgung von 74 % der Demenzpatienten.

### Depression

46 % der Patienten, die an einer Depression leiden, sind hinsichtlich der medikamentösen Therapie sowohl unter- als auch fehlversorgt.

### Hepatitis C

Die vorliegenden Daten sprechen für eine ausgeprägte Unterversorgung von 91 % in der antiviralen Therapie von Menschen, die mit dem Hepatitis C-Virus infiziert sind.

### Hypertonie

In der Literatur wird einstimmig auf Defizite bei der medikamentösen Therapie der Hypertonie hingewiesen. Die aktuelle Datenlage weist auf eine Unterversorgung von bis zu 31 % der Patienten hin.

### Migräne

38 % der Patienten mit schwerer Migräne behandeln ihre Migräneschmerzen zur Akuttherapie nicht mit Triptanen, obwohl diese von den Leitlinien als erste Wahl vorgesehen sind.

### Osteoporose

Die vorliegenden Daten sprechen dafür, dass ein erheblicher Anteil von 51 % der Patienten mit klinisch relevanter Osteoporose nicht die aktuell empfohlene medikamentöse Therapie erhält.

### Rheumatoide Arthritis

31 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis werden leitlinienkongruent mit Arzneimitteln behandelt. Lediglich 6 % erhalten innovative Arzneimittel.

### Schilddrüsenkarzinom

Die Versorgungssituation mit dem Wirkstoff Thyrotropin alfa kann nicht unbedingt als Unterversorgung eingestuft werden, da es sich um eine von zwei Optionen zur Anwendung eines Serum-Thyreoglobulintests mit oder ohne RJT handelt. Wenn man davon ausgeht, dass Patienten mit Schilddrüsenkarzinom bei entsprechender Indikation durch Absetzen der Medikation die notwendige TSH-Ausschüttung ohne unakzeptable Nebenwirkungen erzielen, lässt sich eine Unterversorgung nicht sichern. Es kann jedoch sein, dass Nachuntersuchungen nicht im erforderlichen Umfang durchgeführt wurden oder Patienten unnötig durch die Absetzung der Schilddrüsenhormone belastet wurden. Lediglich 8 - 9 % der in den letzten fünf Jahren Neuerkrankten erhielten im Untersuchungszeitraum eine exogene Stimulation mit rh-TSH.

## Schizophrenie

Nur 84 % der Schizophrenie-Patienten werden leitlinienkongruent mit atypischen Neuroleptika versorgt.

Zusammenfassend werden diese Ergebnisse in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Darstellung der abschließenden Bewertung zur Versorgungslage ausgewählter Indikationen in Deutschland**

Indikation	Bewertung der leitliniengerechten Versorgung
Chronischer Tumorschmerz	21 % Unterversorgung
Demenz	74 % Unterversorgung mit Antidementiva
Depression	46 % Unterversorgung
Hepatitis C	91 % Unterversorgung
Hypertonie	11 % - 31 % Unterversorgung
Migräne	38 % Unterversorgung mit Triptanen
Osteoporose	51 % Unterversorgung bei manifester Osteoporose
Rheumatoide Arthritis	69 % Unterversorgung
Schilddrüsenkarzinom	8 – 9 % Versorgung mit rh-TSH
Schizophrenie	16 % Unterversorgung mit atypischen Neuroleptika

### *1.5 Abschließende Diskussion und Fazit*

Bei dem vorliegenden Gutachten wurden aktuelle Leitlinien zugrunde gelegt, um den Behandlungsbedarf bei den einzelnen betrachteten Krankheitsbildern zu ermitteln. Dies geschieht in der Annahme, dass sorgfältig erstellte Leitlinien am besten den aktuellen kollektiven Sachverstand der jeweiligen Experten abbilden.

Dennoch müssen grundsätzlich mögliche Fehlerquellen bei der Verwendung von Leitlinien im Auge behalten werden. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Leitlinien entwickelt, die den Anspruch einer Evidenzbasierung erheben. Der Vergleich verschiedener Leitlinien (z. B. aus verschiedenen Ländern) zum gleichen medizinischen Thema zeigt durchaus erhebliche Abweichungen in den Empfehlungen.

Zudem sind die in einer Leitlinie typischerweise enthaltenen zahlreichen Einzelempfehlungen zu Diagnostik und Therapie durch unterschiedliche Evidenzgrade begründet. Neben Empfehlungen, die auf Metaanalysen randomisierter Studien beruhen, finden sich zahlreiche Aussagen mit dem Evidenzgrad „Expertenmeinung“. Selbst Empfehlungen von höchstem Evidenzgrad sind oft nur eingeschränkt auf andere Altersgruppen, Patienten mit Begleiterkrankungen etc. zu übertragen.

All dies führt dazu, dass unter den Autoren von Leitlinien häufig erhebliche fachliche Kontroversen ausgetragen werden, die in der Leitlinie dann häufig in Form eines Kompromisses gelöst werden. Diese Anmerkungen sollen nicht den Nutzen von Leitlinien in Zweifel ziehen, sondern die Entwicklung der Medizin als dynamischen Prozess verdeutlichen.

Bei allen hier betrachteten Krankheitsbildern ergeben sich Ungenauigkeiten hinsichtlich der Schätzung ihrer Prävalenz. Diese wurde aus der Literatur entnommen, dabei gab es aber bei einigen Indikationen Einschränkungen hinsichtlich der Aktualität und der Genauigkeit der Erfassung der Prävalenz. Zudem war es ausgehend von Absatzzahlen nicht immer zweifelsfrei möglich, auf die der Arzneimittelverordnung zugrunde liegende Indikation zu schließen.

Für eine weitergehende Validierung bietet sich die Verwendung von Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen an. Diese verfügen über ICD-Diagnosen aller bei Vertragsärzten behandelten Patienten, und zwar sowohl patientenbezogen als auch arztbezogen. Ferner können die Diagnosen mit den abgerechneten Leistungen (EBM-Ziffern) verknüpft werden. All dies ist patienten- und arztbezogen möglich, ohne die Anonymität aufzuheben und somit ohne datenschutzrechtliche Probleme, da keine Namen, sondern nur Identifikationsnummern verwendet werden. Umfangreiche Untersuchungen mit dieser Methodik in mehreren Kassenärztlichen Vereinigungen sprechen dafür, dass diese Daten für viele Fragestellungen hinreichend valide sind.<sup>10</sup>

Ähnliche Möglichkeiten ergeben sich bei der Verwendung von Daten der Krankenkassen. Diese haben den Vorteil, dass auch Arzneimittelverordnungen und stationäre Diagnosen und Prozeduren versichertenbezogen verfügbar sind. Es ist auch möglich, die Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen und der Krankenkassen versichertenbezogen (natürlich ebenfalls unter Wahrung der Anonymität) zu verknüpfen. Diese Daten sind aber nicht zugänglich und können nur im Rahmen einer Kooperation mit Krankenkassen oder Kassenärztlichen Vereinigungen genutzt werden.

Im Rahmen des Gutachtens wurden lediglich Indikationen analysiert, bei denen davon ausgegangen wurde, dass sich eine Unter- bzw. Fehlversorgung mit der gewählten Methodik darstellen lässt. Daher wurden schon im Rahmen von Recherche und Materialsichtung verschiedene Tumorerkrankungen, Psoriasis und Herzinsuffizienz nicht mehr weiter verfolgt.

Für Hypertonie, Schilddrüsenkarzinom und Schizophrenie sind die Aussagen zur Unter- bzw. Fehlversorgung, basierend auf dem vorliegenden Datenmaterial, nur mit Einschränkungen zu treffen, da ein konservativer Ansatz bei der Kalkulation des Arzneimittelbedarfs zugrunde gelegt wurde. Hinzu kommt, dass Behandlungszeiten der Patienten im Krankenhaus nicht erfasst werden. Entsprechend sind die Angaben zur Unterversorgung als zurückhaltende Kalkulationen zu werten. Die tatsächliche Unterversorgung in den jeweiligen Indikationen liegt wahrscheinlich um ein Vielfaches höher.

Anhand von Sekundärdatenanalysen lassen sich Probleme in der Arzneimittelversorgung aufdecken. Die Gründe für eine Unter- bzw. Fehlversorgung sind aber nur im Kontext des jeweiligen Erkrankungsbildes und dem Gefüge der ärztlichen Versorgungssituation zu ermitteln. Im Rahmen der Analyse zu den einzelnen Indikationen werden die jeweiligen Ursachen für eine Unter- bzw. Fehlversorgung differenziert herausgearbeitet.

Zusammenfassend sollen hier nur einige übergeordnete Problemfelder genannt werden:

- Erkrankungen werden nur unzureichend diagnostiziert,
- mangelnde Kenntnis der Ärzte von Leitlinien,
- Fachärztemangel bei spezifischen Erkrankungen (Rheumatologen),
- mangelnde Therapietreue der Patienten,
- Arzneimittelbudgets/-richtgrößen, Therapierichtlinien und Regresssituationen wirken sich restriktiv auf das Verschreibungs- bzw. Anwendungsverhalten aus.

Um Defiziten in der Versorgung und Fehlversorgungen entgegenzuwirken, sollten von Seiten des Gesundheitswesens und der Ärzte entsprechend die Qualität der Erstdiagnose verbessert, die Aus- und Fortbildung der Ärzte gefördert und gefordert, die Öffentlichkeit über relevante Erkrankungen informiert sowie bessere Information und Betreuung des einzelnen Patienten gewährleistet werden.

Parallel muss aber von Seiten der Politik gerade in Hinblick auf die vorgestellten Indikationen die Umsetzung des Wirtschaftlichkeitsgebots (§12) im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfung (nach §106 SGB V) geprüft werden. Insbesondere innovative Arzneimittel belasten die Arzneimittelbudgets der Ärzte überproportional und bringen Verordner durch die Notwendigkeit einer restriktiven Ordnungsweise in ein medizinisch-ethisches Dilemma.

Der Politik ist das Problem der Unterversorgung lange bekannt (Gutachten 2000/2001 des Sachverständigenrats für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen; Eckpunktepapier zur Gesundheitsreform 2006). Eine entsprechende Weichenstellung muss umgehend erfolgen. Weitere Reglementierung und Budgetierungen der Arzneimittelversorgung, wie im Rahmen des 2006 verabschiedeten AVWG, sind kontraproduktiv und führen zu einer weiteren Verschärfung der Situation. Notwendig ist eine Deregulierung.

Das vorliegende Gutachten zeigt ausgehend von Versorgungsdaten aus den Jahren 2005 und 2006, dass auch in dem Industrieland Deutschland mit seinem als vorbildlich gerühmten Gesundheitssystem Unterversorgung nach wie vor ein Thema ist. Neben Diskussionen zur Über- und Fehlversorgung und Einsparpotenzialen erfordert die Problematik der Unterversorgung weitere Beachtung. Denn auch hier sind die Folgeerkrankungen und die damit verbundenen volkswirtschaftlichen Mehrkosten erheblich.

## **2 Indikationsspezifischer Teil**

### **2.1 Chronischer Tumorschmerz**

#### *2.1.1 Arbeitshypothese*

In der Bundesrepublik Deutschland werden Patienten mit betäubungsmittelpflichtigen Schmerzen, wie dem chronischen Tumorschmerz im fortgeschrittenen Stadium, nicht ausreichend versorgt.

#### *2.1.2 Indikation*

Chronische Tumorschmerzen sind länger anhaltende Begleiterscheinungen, die durch den Tumor direkt (z.B. durch Infiltration) und/oder infolge einer Tumorbehandlung (z.B. Chemotherapie) auftreten. Der Grad des Schmerzes ist nicht nur von der Art und Ausdehnung des Tumors abhängig, sondern unterliegt des Weiteren der subjektiven Wahrnehmung des einzelnen Patienten. Um die Chronifizierung des Schmerzes so gering wie möglich zu halten sowie eine ursachennahe und nebenwirkungsarme Schmerztherapie durchführen zu können, muss neben einer allgemeinen und onkologischen Befunderhebung eine spezifische Schmerzanalyse durchgeführt werden. Weiterhin können neurologische Untersuchungen und bildgebende Verfahren ergänzende Aufschlüsse über die Ätiologie geben. Die Leitlinien präferieren die Kombination aus einer kausalen, symptomatischen und psychologischen Schmerzbehandlung. Eine erneute Schmerzdiagnose ist notwendig, wenn sich die Schmerzsituation beim Patienten ändern sollte.

Der Schmerz kann durch den Tumor selbst, durch Begleiterscheinungen des Tumors oder durch die Tumortherapie bedingt sein. Auf Erstgenanntes entfallen etwa 66 % der Schmerzsyndrome. Weiterhin wird zwischen dem nozizeptiven und dem neuropathischen Schmerztyp unterschieden. Beim nozizeptiven Typ liegt die Schmerzursache in den Knochen, Weichteilen, Viszera oder einer Ischämie. Der Schmerz ist dabei dumpf, drückend, krampfartig oder pochend und tritt entweder als Dauerschmerz, Begleitsymptom oder in Verbindung mit der Nahrungsaufnahme auf. Beim neuropathischen Typ liegt die Schmerzursache in der Schädigung des Nervensystems und äußert sich einschließend in Verbindung mit neurologischen Störungen.<sup>11</sup>

### 2.1.3 Epidemiologie

Der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zufolge liegt die Zahl der jährlich *neu* an Krebs erkrankenden Menschen im Alter zwischen 15 und 75 Jahren bei etwa 340.000, von denen 28 % bereits an Schmerzen leiden. Abhängig von der Tumorerkrankung schwankt der Anteil der an Schmerzen leidenden Patienten im fortgeschrittenen Stadium zwischen 40 und 100 %.<sup>12</sup> Die S1-Leitlinie der Deutschen Schmerzgesellschaft für die medikamentöse Schmerztherapie in der Onkologie geht von einem Anteil von 50 % der Patienten im Anfangsstadium aus, die von Schmerzen betroffen sind.<sup>11</sup> Für das fortgeschrittene Stadium lässt sich für die Prävalenzrate ein über alle Tumorerkrankungen hinweg ermittelter Durchschnittswert von 74 % angeben.<sup>13</sup> Allerdings bestehen bei der Erhebung von Prävalenzdaten zwei grundsätzliche Probleme. Zum einen unterliegt die Schmerzwahrnehmung dem subjektiven Empfinden und zum anderen kann die Prävalenz aufgrund der hohen Mortalität der Patienten nicht exakt angegeben werden. In der Regel gibt die Literatur nur Inzidenzen an. Zwar werden ca. 37 % der Männer und etwa 49 % der erkrankten Frauen geheilt. Die Überlebensaussichten sind dennoch über einen längeren Zeitraum auf Grund von Neubildungen begrenzt. Für die Bundesrepublik liegen lediglich Schätzungen der Prävalenz der Tumorschmerzpatienten vor. Aus Berechnungen von E. Heidemann (1999), die mediane Überlebenszeiten einbezogen, geht hervor, dass sich die Zahl der Tumorerkrankten im fortgeschrittenen Stadium in Deutschland im Jahr 1995 auf 220.000 belief.<sup>14</sup> Derzeit stellt diese Zahl die einzig verfügbare Prävalenzangabe für die Bundesrepublik dar.

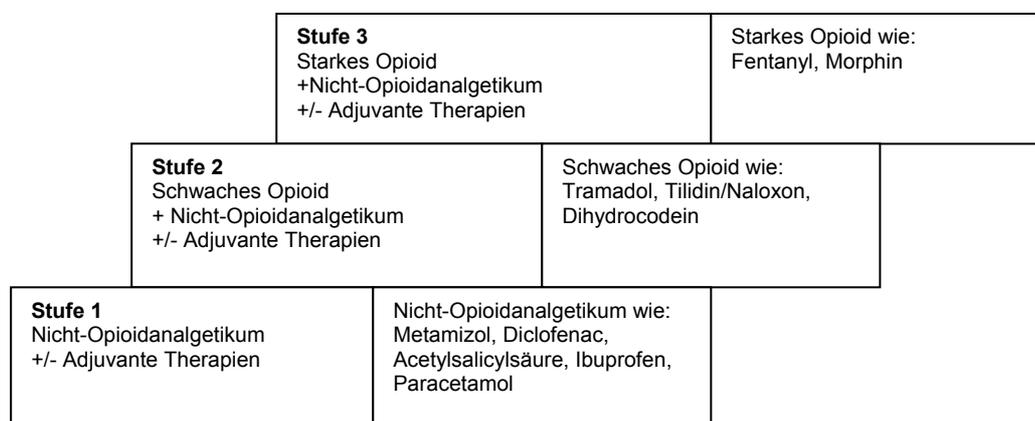
### 2.1.4 Therapie

Das Ziel der medikamentösen Therapie ist die stufenweise/schrittweise Reduktion, wenn möglich auch die Ausschaltung der Schmerzen. Unterschieden wird dabei in die kausale und die symptomatische Therapie. Erstere hat das Ziel, den Schmerz durch Beeinflussung des Tumors auszuschalten und letztere, direkt auf den Schmerz zu wirken. Im Rahmen der kausalen Therapie kann häufig schon ein Wachstumsstillstand des Tumors oder der Metastasen einen schmerzreduzierenden Effekt haben. Trotz allem ist aber immer die medikamentöse, symptomatische Schmerztherapie angezeigt, sodass zumeist ein paralleles Vorgehen stattfindet.

Es wird empfohlen, bei der symptomatischen Therapie nach einem festen Dosierungsschema vorzugehen, das sich an einem strikten Zeitplan orientiert. Das bedeutet, dass bei Nachlassen der Wirkung der verwendeten Arzneimittel die nächste Einnahme stattfinden sollte. Daher ist eine erneute Applikation je nach Wirkdauer und Intensität etwa alle 8 - 24 Stunden notwendig. Eine Ausnahme bilden hier die opioidhaltigen Transdermalpflaster, bei denen der Wirkstoff retardiert über einen Zeitraum von 72 Stunden freigegeben wird.<sup>15</sup>

Bei der Wahl der Art der Arzneimittel in der Tumorschmerztherapie verwenden deutsche Leitlinien das Stufenschema der WHO. Dieses unterteilt den Schweregrad der Tumorschmerzen in drei Stufen, die in Abbildung 1 dargestellt sind. Im Folgenden soll kurz auf alle drei Stufen eingegangen werden. Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit liegt jedoch auf Stufe drei. Patienten mit leichten Schmerzen werden der ersten Stufe zugeteilt und erhalten eine medikamentöse Therapie mit so genannten Nicht-Opioidanalgetika wie Metamizol und Paracetamol und, falls notwendig, eine adjuvante Therapie. Die zweite Stufe bezieht sich auf Patienten mit mittelschweren Schmerzbeschwerden. Diese erhalten schwache Opioide (z.B. Tramadol). Falls nötig können zusätzliche Nicht-Opioidanalgetika und adjuvante Therapien eingesetzt werden. Starke Schmerzen, wie sie häufig bei Tumorpatienten vorkommen, werden nach den Leitlinien der dritten Stufe therapiert.

**Abbildung 1: WHO-Drei-Stufen-Schema**



### 2.1.5 Ergebnis

Um zusätzlich einen Überblick über die quantitative Versorgungssituation der in der Bundesrepublik Deutschland lebenden gesetzlich krankenversicherten Tumorschmerzpatienten geben zu können, waren Berechnungen erforderlich, die die im Abschnitt Epidemiologie genannten Daten zur Prävalenz berücksichtigten. In diese Berechnungen floss zudem die Quote der in 2006 gesetzlich Krankenversicherten ein. Zum 01.07.2006 waren 70.298.156 von 82.356.000 Bundesdeutschen in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert. Dies entspricht einer Quote von 85,4 %. Unter Zugrundelegung dieser Quote waren von den geschätzten 220.000 Krebspatienten im fortgeschrittenen Stadium, die einer Schmerztherapie bedürfen, etwa 187.880 Patienten in der GKV versichert.

Somit ist für GKV-versicherte Krebspatienten von einem Bedarf von 187.880 DDDs an Opioiden auszugehen. Die Zahl der an Krebspatienten verordneten DDD des Jahres 2005/2006 liegt wie in Tabelle 2 gezeigt, mit 148.189 um 39.691 unter der Anzahl der benötigten.

**Tabelle 2: Abgegebene DDDs an Opioiden**

Wirkstoff	abgegebene DDDs	Therapiejahre
Buprenorphin	4.856.264	13.305
Fentanyl	1.182.930	3.241
Hydromorphon	8.607.797	23.583
Levomethadon	1.552.220	4.253
Morphin	20.496.415	56.155
Oxycodon	16.679.202	45.696
Pentazocin	10.374	28
Pethidin	262.938	720
Piritramid	440.816	1.208
<b>Gesamt</b>	<b>54.088.956</b>	<b>148.189</b>

In Tabelle 2 sind sämtliche Wirkstoffe aufgelistet, die der Schmerztherapie bei Tumorerkrankungen im fortgeschrittenen Stadium dienen. Die Berechnung der angegebenen DDD erfolgte unter Verwendung der Vorgaben für DDD aus dem ATC-Index (2006) und der Verordnungsdaten der NVI (Nationale VerordnungsInformationen) der Insight-Health-Datenbank.<sup>16,17</sup>

Auf der Grundlage der genannten Daten und Berechnungen wurden 21 % der von chronischen Tumorschmerzen betroffenen GKV-Versicherten nicht mit Opioiden versorgt.

### 2.1.6 Diskussion und Limitation

Tumorschmerzen im fortgeschrittenen Stadium gehören der DSG (Deutsche Schmerzgesellschaft) nach zu den so genannten opioidpflichtigen Schmerzen. Die DSG weist darauf hin, dass mit Hilfe der Opiode einer Chronifizierung des Schmerzes effektiv entgegengewirkt werden kann und diese bei richtigem Einsatz die verträglichste Schmerztherapie bei Tumorerkrankungen darstellt. Dabei wird ausdrücklich den retardierenden Arzneimitteln der Vorzug gegeben.<sup>18</sup> In dem vorliegenden Gutachten wird auf diese Wirkstoffe fokussiert und damit den neuesten Erkenntnissen und Empfehlungen gefolgt.

Auf Grund der eingeschränkten Datenlage sind Restriktionen hinsichtlich der in Abschnitt vier dargestellten Berechnungen zu nennen. Es wurde unterstellt, dass jeder Tumorpatient im fortgeschrittenen Stadium pro Tag nur eine DDD erhält. Diese Annahme berücksichtigt damit nicht die unbekannte Zahl der Patienten, die bedingt durch die Ausprägung der Schmerzen mehr als eine DDD benötigen. Des Weiteren wurde auf die einzig verfügbare Quelle für Tumorschmerzprävalenzen zurückgegriffen, die sich auf das Jahr 1995 bezieht. Die Unterstellung der gleich bleibenden Prävalenz bezieht jedoch nicht den medizinischen Fortschritt der letzten zehn Jahre ein, durch den die Überlebensaussichten der Tumorerkrankten bei einer konstanten Neuerkrankungsrate erhöht wurden.

Somit ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Zahl der Tumorerkrankten im fortgeschrittenen Stadium im Jahr 2006 höher ist als die des Jahres 1995. Die der Insight-Datenbank entnommenen Verordnungszahlen sind zudem nicht indikationsbezogen. Es besteht

also die Möglichkeit, dass ein Teil der in Tabelle 1 angegebenen DDD Patienten verordnet wurden, die eine andere Erkrankung aufweisen.

Die Tatsache, dass die Anzahl verordneter DDD geringer ist als die Anzahl benötigter, beschreibt damit der mathematischen Aussagenlogik nach eine hinreichende Bedingung für eine Unterversorgung. Das tatsächliche Ausmaß der Unterversorgung liegt aufgrund der getroffenen Annahmen über dem angegebenen Wert von 21 %.

## **2.2 Demenz**

### **2.2.1 Arbeitshypothese**

Es herrscht eine Unterversorgung mit Antidementiva, die speziell für die Alzheimer-Demenz indiziert sind.

### **2.2.2 Indikation**

Die Demenz ist ein Syndrom, das infolge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns auftritt. Intellektuelle Störungen treten in mehreren Bereichen wie dem Denkvermögen, der Orientierung, der Auffassung, der Lernfähigkeit und der Sprache etc. auf. Diese kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet.<sup>19</sup> Je nach Ätiologie wird zwischen einer Alzheimer-, bei der aufgrund neurogenerativer Prozesse bestimmte Nervenzellpopulationen des Gehirns zugrunde gehen, einer vaskulären und einer aus Misch- und Sonderformen bestehenden Demenz unterschieden.

Demenzielle Syndrome nehmen im Alter deutlich zu. Bereits in den leichten bzw. frühen Erkrankungsstadien weisen die Betroffenen infolge der kognitiven Einbußen Einschränkungen in der selbständigen Lebensführung auf, sind aber noch nicht vollständig von der Hilfe Dritter abhängig. Bei fortgeschrittener Erkrankung, wo zumeist zwischen mittelschwerem oder schwerem Demenzstadium unterschieden wird, sind generalisierte kognitive Funktionseinbußen feststellbar, die mit umfassender Pflegebedürftigkeit und Beaufsichtigungsbedarf rund um die Uhr verbunden sind.

Neben den kognitiven Beeinträchtigungen treten bei Demenzkranken häufig andere psychische Auffälligkeiten, wie Depressionen, Schlafstörungen, Unruhe, Angst, Wahnwahrnehmungen, Halluzinationen (paranoid-halluzinatorische Syndrome) und Aggressionen auf.<sup>20</sup>

Bei Verdacht auf eine Demenzerkrankung wird die Diagnose anhand der Anamnese, Fremdanamnese und einer körperlichen Untersuchung gestellt, um primär andere syndromale Differenzialdiagnosen auszuschließen. Zusätzlich geben bildgebende Verfahren Aufschlüsse über die Ursachen. Nach Feststellung der Diagnose Demenz erfolgt die Messung des Schweregrades mittels MMST\* oder anderer vergleichbarer Verfahren.<sup>19</sup>

Gemäß den Leitlinien existiert eine Vielzahl an Differenzialtherapien, die u.a. dazu beitragen sollen, bestehende Fähigkeiten zu erhalten und ggf. auszubauen. Zu nennen wären hier die Verhaltens-, Physio- und Ergotherapie.<sup>21</sup>

\*Mini Mental State Test

Infolge der demografischen Entwicklung erlangen Demenzerkrankungen eine zunehmend gesellschaftlich relevante Dimension.

### *2.2.3 Epidemiologie*

In Deutschland leben zurzeit ca. eine Million Menschen, die an einer Demenz leiden. Ungefähr 700.000 davon leiden an der Alzheimer-Demenz, 200.000 an einer vaskulären Demenz. Jährlich treten 200.000 Neuerkrankungen auf, davon entfallen ca. 125.000 auf die Alzheimer-Demenz.<sup>22,23</sup> Nach Vorausberechnungen, die die Bevölkerungsentwicklung berücksichtigen, wird die Zahl der Demenzpatienten bis zum Jahre 2050 auf 1,95 Millionen anwachsen.<sup>24</sup> Die durchschnittliche Krankheitsdauer vom Beginn der Symptome bis zum Tod wird mit 4,7 bis 8,1 Jahre für die Alzheimer-Demenz und mit etwa einem Jahr weniger für vaskuläre Demenzen angegeben.<sup>20</sup> Neuen Daten zufolge beträgt die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Diagnosestellung nur 3,3 Jahre. Werden progressive Verläufe ausgeschlossen, so liegt das mittlere Überleben bei 6,6 Jahren.<sup>25</sup>

### *2.2.4 Therapie*

Ziel der medikamentösen Therapie ist eine Reduzierung der kognitiven Beeinträchtigungen mittels Antidementiva und der nicht kognitiven mittels Neuroleptika und Antidepressiva. Die medikamentöse Therapie richtet sich dabei nach dem Schweregrad der Erkrankung. Antidementiva werden überwiegend bei Demenzerkrankten des Alzheimerstyps eingesetzt. Bei vaskulärer Demenz werden sie nur im Einzelfall und bei Misch- und Sonderformen gar nicht verschrieben.<sup>19</sup>

Für leichte bis mittelschwere Verlaufsformen werden Antidementiva aus der Gruppe der Cholinesterasehemmer eingesetzt. Der Wirkstoff Memantine, der in therapeutischer Dosierung ein selektiver, nichtkompetitiver N-Methyl-D-Asparat-(NMDA)-Rezeptorantagonist ist, findet bei mittelschweren bis schweren Verlaufsformen Anwendung. Des Weiteren existieren Arzneimittel, deren Wirkung nicht evident ist, bzw. von den Leitlinien nicht favorisiert werden. Dazu zählen u.a. Ginkgo biloba, D-Cycloserin, Nimodipin, Östrogene, Piracetam und Secalealkaloide.<sup>21</sup>

### *2.2.5 Ergebnis*

Gemäß den Leitlinien der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft sowie der Leitlinie „Demenz“ des Wissensnetzwerks „evidence.de“ der Universität Witten/Herdecke ist bei Alzheimer-Demenz mit leichten bis mittelschweren Verlaufsgraden eine medikamentöse Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern sowie bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz eine medikamentöse Behandlung mit NMDA-Rezeptorantagonisten indiziert.<sup>19</sup>

Tabelle 3 bildet die im Jahre 2006 zu Lasten der GKV verordneten Antidementiva (in DDD) ab.

**Tabelle 3: Abgegebene DDDs an Antidementiva**

Wirkstoff	DDD in mg	abgegebene DDDs	Therapiejahre
Cholinesterasehemmer:			
Donepezil	7,5	16.983.224	46.529
Galantamin	16	9.055.591	24.810
Rivastigmin	9	3.597.127	9.855
<b>Gesamt</b>		<b>29.635.942</b>	<b>81.194</b>
NMDA-Rezeptorantagonisten:			
Memantin	20	18.511.475	50.716
Andere Antidementiva:			
Cinnarizin	150	1.097.525	3.007
Nicergolin	30	6.248.278	17.119
Nimodipin	300	454.493	1.245
Tacrin	120	28	0
<b>Gesamte andere Antidementiva</b>		<b>7.800.324</b>	<b>21.371</b>
<b>Gesamt</b>		<b>55.947.741</b>	<b>153.281</b>

Den Prävalenzdaten zufolge sind 700.000 Patienten an Alzheimer erkrankt, von denen 595.000 gesetzlich krankenversichert sind. Im Jahr 2006 wurden 55.947.741 DDDs verordnet. Diese Menge reicht jedoch nur aus, 153.281 Patienten einer täglichen leitliniengerechten medikamentösen Therapie zu unterziehen. Demzufolge erhalten die übrigen 74 % keine Therapie mit den betrachteten Wirkstoffen.

### 2.2.6 Diskussion und Limitation

Das Ergebnis der oben aufgeführten Berechnung zeigt eine hohe Unterversorgung von fast 76 % an Antidementiva gemäß einer leitliniengerechten Therapie. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass ein Wirkstoff wie beispielsweise Nimodipin in die Berechnung miteinbezogen wurde, obwohl dieser von den Leitlinien als nicht evidenzbasiert eingestuft wird.<sup>19</sup> Infolgedessen kann mit einer größeren Unterversorgung gerechnet werden.

Studien belegen, dass die medikamentöse Versorgung Demenzkranker unzureichend ist. Beispielhaft sei hier die Veröffentlichung von Ruof et al.<sup>26</sup> erwähnt, die eine erhebliche Unterversorgung mit innovativen Antidementiva aufzeigt. Eine Studie kam zu dem Ergebnis, dass bei Neurologen insgesamt 49 % der von ihnen verordneten Arzneimittel der Gruppe der Antidementiva angehören, während bei Hausärzten dieser Anteil nur bei 9 % liegt.<sup>26</sup> Werden alle Demenzerkrankungen und das ganze Spektrum der Antidementiva berücksichtigt, ist nach der Literatur davon auszugehen, dass weniger als 20 % der Demenzkranken Antidementiva erhalten.<sup>26</sup> In einer anderen Untersuchung zur Medikation demenzkranker Heimbewohner erhielten in 23 stationären Pflegeeinrichtungen 13 % der dementen Bewohner eine Behandlung mit Antidementiva. Auch diese Untersuchung zeigt erhebliche Abweichungen der Therapieempfehlungen zur Demenz.<sup>24</sup> Zudem gibt es Hinweise, dass in der medizinischen

Praxis die Verordnung von Psychopharmaka für Demenzpatienten im Vordergrund steht und demnach eine Fehlversorgung mit Neuroleptika vorliegt.<sup>24,27</sup> Laut Fricke & Pirk erhielten im Jahr 2002 nur 13 % aller Betroffenen eine leitlinienkonforme medikamentöse Therapie.<sup>5</sup>

Die Gründe für eine Unterversorgung bzw. Fehlversorgung sind vielfältig. Hervorzuheben sind unzureichende Kenntnisse über leitliniengerechte Therapien, mögliche Defizite in den Aus-, Weiter- und Fortbildungscurricula, späte Diagnosestellungen, Einsparungen durch Budgetierung und skeptische Beurteilungen der Wirksamkeit von Antidementiva.<sup>25</sup> Es gilt, die Vielzahl der Barrieren abzubauen und die Basisqualität in Diagnostik und Behandlung von Demenzerkrankungen vor allem in den Allgemeinpraxen zu verbessern. Es wird insbesondere gefordert, die Behandlungsversuche mit Antidementiva zum Regelfall werden zu lassen, um somit eine leitliniengerechte Arzneimittelversorgung zu sichern.

## **2.3 Depression**

### **2.3.1 Arbeitshypothese**

GKV-versicherte Patienten, die an einer Depression leiden, sind hinsichtlich der medikamentösen Therapie sowohl unter- als auch fehlversorgt.

### **2.3.2 Indikation**

Depressionen treten in allen Lebensphasen auf. Sie weisen sehr verschiedene Formen, Ausprägungen und Verläufe auf. Im Klassifikationssystem der ICD-10 werden depressive Störungen innerhalb der diagnostischen Kategorie „Affektive Störungen“ subsumiert. Die Depression ist eine Störung der Gemütslage, die mit Traurigkeit, Niedergeschlagenheit, Interessenverlust sowie Energie- und Antriebslosigkeit einhergeht. Eine Depression tritt in Episoden auf. Eine depressive Phase kann unterschiedlich lange andauern. Die mittlere Dauer beträgt 3 bis 12 Monate.

Meist liegen einer Depression mehrere Ursachen zugrunde; man spricht von einem multifaktoriellen Geschehen. Dabei wirken biologische, psychische und soziale Komponenten zusammen. Die Erkrankungs Wahrscheinlichkeit hängt einerseits von der genetischen und neurobiologischen Grundausstattung eines Menschen ab, andererseits von den seelischen Belastungen, denen er in seinem Leben ausgesetzt ist. So genannte Vulnerabilitäts-Stress-Modelle gehen davon aus, dass depressive Störungen durch das Zusammenspiel einer vorhandenen Depressionsanfälligkeit und belastenden Lebenssituation entstehen.<sup>28</sup>

Depressionen sind schwere, oft lebensbedrohliche Erkrankungen mit erheblichen Langzeit- und sozialmedizinischen Konsequenzen. Der mit dieser Erkrankung einhergehende Leidensdruck dokumentiert sich darin, dass sich mehr Betroffene als bei allen anderen Erkrankungen das Leben nehmen. Bis zu 15 % der Patienten mit schweren rezidivierenden Depressionen sterben durch Suizid.<sup>29</sup> Daher sollte vor allem in der Hausarztpraxis gezielt nach Depressionen gesucht werden. Hierzu werden Screeninginstrumente, wie beispielsweise der „WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden“, angewandt.<sup>29</sup>

Die Abgrenzung einer depressiven Erkrankung von normalen, kurzzeitigen Verstimmungen, die umgangssprachlich ebenfalls häufig als Depressionen bezeichnet werden, erfolgt anhand der Dauer, Art und Intensität der Beschwerden. Die depressive Stimmung ist zusammen mit einer sich meist auf alle Lebensbereiche erstreckenden Interessen- und Freudlosigkeit sowie der Antriebslosigkeit das Hauptkriterium für die Diagnose einer Depression. Depressive Syndrome können im Rahmen unterschiedlicher Diagnosen auftreten. Für die medikamentöse Behandlung und Rezidivprophylaxe ist die Unterscheidung unipolar oder bipolar wichtig. Die Abgrenzung einer depressiven Verstimmung nach negativen Lebensereignissen (z.B. Verlusterlebnisse)

oder bei schwierigen Lebensumständen von einer depressiven Erkrankung ist wohl das häufigste diagnostische Problem. Zum Ausschluss organischer Ursachen (z.B. Schilddrüsenunterfunktion) für das depressive Syndrom sind, insbesondere bei Ersterkrankung, eine Labordiagnostik inklusive Bestimmung der Schilddrüsenwerte (TSH) und evtl. eine bildgebende Diagnostik erforderlich.

Zudem müssen weitere affektive Erkrankungen (z.B. bipolare affektive Störung, schizoaffektive Störung) sowie andere psychische Erkrankungen (z.B. Demenz) diagnostisch abgegrenzt werden. Darüber hinaus sollte in jedem Fall bei Vorliegen einer depressiven Symptomatik die Suizidalität aktiv exploriert werden.<sup>29</sup>

### *2.3.3 Epidemiologie*

Die relative Krankheitshäufigkeit sämtlicher depressiver Störungen beträgt in der deutschen Bevölkerung mehr als 10 %.<sup>30</sup> Aufgrund des episodischen Charakters von Depressionen werden in der Literatur allerdings zeitraumbezogene Prävalenzen angegeben, die sich auf so genannte Zeitfenster beziehen.

Der Studie „Depression 2000“ zufolge leiden bei Betrachtung eines Vier-Wochen-Untersuchungszeitraums (Vier-Wochen-Prävalenz) in Deutschland 6,3 % (Frauen: 7,8 %, Männer 4,8 %) der erwachsenen Bevölkerung an einer akuten Depression. Für die Zwölf-Monats-Prävalenz ergibt sich dieser Studie nach ein Anteil von 11,5 % der erwachsenen Bundesdeutschen (Frauen: 15,0 %, Männer: 8,1 %), die von einer akuten Depression betroffen sind.<sup>29</sup>

### *2.3.4 Therapie*

Bei der Therapie muss zwischen der Akutbehandlung zur Durchbrechung der depressiven Episode mit anschließender remissionsstabilisierender Erhaltungstherapie und der Langzeitbehandlung zur Verhütung des Auftretens neuer depressiver Episoden unterschieden werden.<sup>29</sup>

Der wichtigste Baustein der Akutbehandlung und remissionsstabilisierenden Therapie ist die Kombination einer Psychotherapie (z.B. kognitive Verhaltenstherapie) und einer leitliniengerechten Pharmakotherapie.<sup>29</sup>

Darüber hinaus haben sich weitere Methoden wie beispielsweise Schlafentzugstherapie, Lichttherapie und die Elektrokrampftherapie etabliert. Dennoch gilt als erste zentrale Stütze zur Behandlung depressiver Erkrankungen die Pharmakotherapie.

Nach Angaben der Leitlinien der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sind die wesentlichsten Arzneimittelgruppen die trizyklischen Antidepressiva, die neueren Antidepressiva (v.a. selektive Wiederaufnahmehemmer), Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) sowie die Phasenprophylaktika zu nennen.<sup>31</sup> Grundsätzlich können dabei Substanzen unterschieden

werden, die eher sedierend oder eher antriebsfördernd wirken. Bei korrekter Anwendung und Dosierung kann 60-80 % der Betroffenen geholfen werden.<sup>31</sup>

Generell sind Antidepressiva bei allen Formen depressiver Störungen indiziert. Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Depression sollten obligat medikamentös mit Antidepressiva behandelt werden.<sup>30</sup>

### 2.3.5 Ergebnis

In Tabelle 4 sind die im Zwölfmonatszeitraum November 2005 bis einschließlich Oktober 2006 zu Lasten der GKV verordneten Antidepressiva dargestellt.

**Tabelle 4: Abgegebene DDDs an Antidepressiva**

Wirkstoff	DDD in mg	abgegebene DDDs	Therapiejahre
<b>Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer</b>			
Opipramol	150	60.620.377	166.083
Amitriptylin	75	91.506.891	250.704
Clomipramin	100	10.178.288	27.886
Desipramin	100	204.638	561
Dibenzepin	300	880	2
Dosulepin	150	60.083	165
Doxepin	100	58.063.114	159.077
Imipramin	100	3.491.930	9.567
Lofepramin	105	67	0
Maprotilin	100	7.706.558	21.114
Nortriptylin	75	2.528.562	6.928
Opipramol	150	60.620.377	166.083
Trimipramin	150	32.703.024	89.597
<b>Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer</b>			
Citalopram	20	136.515.500	374.015
Escitalopram	10	34.200.650	93.700
Fluoxetin	20	45.725.110	125.274
Fluvoxamin	100	3.850.223	10.549
Paroxetin	20	40.061.205	109.757
Sertralin	50	52.366.512	143.470
<b>Monoaminoxidasehemmer, nicht selektiv</b>			
Tranlycypromin	10	2.547.410	6.979
<b>Monoaminoxidase-A-Hemmer</b>			
Moclobemid	300	5.528.880	15.148
<b>andere Antidepressiva</b>			
Mirtazapin	30	77.934.090	213.518
Duloxetin	60	14.461.006	39.619
Lithium (Lithium acetat & Lithiumcarbonat)	1072/450	38.811.566	106.333
Mianserin	60	3.118.707	8.544
Reboxetin	8	5.456.800	14.950
Trazodon	300	1.795.747	4.920
Venlafaxin	100	52.062.915	142.638
Viloxazin	200	105.325	289
<b>Gesamt</b>		<b>842.226.435</b>	<b>2.307.470</b>

Zur Behandlung der Depression werden ca. 75 % der verordneten Antidepressiva verwendet.<sup>32</sup> Die restlichen 25 % werden für andere Indikationen wie Panikattacken, Angstsyndrome usw. verordnet. Dementsprechend können ca. 632 Mio. DDD der medikamentösen Behandlung der Depression zugeordnet werden. Ob diese Anzahl entsprechend einer leitliniengerechten Versorgung der an Depression erkrankten Personen ausreichte, untersucht folgende Berechnung:

Da sich die Ergebnisse in Tabelle 4 auf einen Zeitraum von zwölf Monaten beziehen, müssen auch die Prävalenzdaten für eine gleich große Periode gewählt werden. Dazu wird auf die in Abschnitt 2.3.3 Epidemiologie bereits genannte Rate von 11,5 % der erwachsenen Bundesbürger zurückgegriffen. Bei den in Tabelle 4 angegebenen Wirkstoffmengen handelt es sich um NVI (Nationale VerordnungsInformationen)-Daten von INSIGHT Health, die nur Abgabemengen an GKV-Versicherte enthalten. Weiterhin gilt die angegebene Prävalenzrate von 11,5 % nur für die erwachsene Bevölkerung. Bei Festlegung auf die über 20-Jährigen müssen demnach 56,4 Mio. gesetzlich Versicherte betrachtet werden. Daraus folgt, dass davon 6,49 Mio. an einer therapiebedürftigen Depression leiden. Wird diese Patientenpopulation gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) vier Monate medikamentös behandelt, würden 778,8 Mio. DDD an Antidepressiva benötigt (6,49 Mio. x 120 Tage). Im Zeitraum November 2005 bis Oktober 2006 wurden aber lediglich 632 Mio. DDD an Depressive abgegeben. Nach diesen Berechnungen konnten im genannten Zeitraum etwa 19 % der Patienten nicht versorgt werden.

Wird allerdings eine remissionsstabilisierende Erhaltungstherapie von 6 Monaten zugrunde gelegt, wie in den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfohlen, ist die Unterversorgung noch deutlich größer (6,49 Mio. x 180 Tage = 1.168,2 Mio. DDD). Danach kann davon ausgegangen werden, dass etwa 46 % der an Depressionen leidenden GKV-Versicherten nicht adäquat medikamentös behandelt werden. In der sekundärprophylaktischen Behandlung wird die Dauer der medikamentösen Therapie aber sogar sechs Monate bis anderthalb Jahre fortgeführt. Somit kann das konservativ ermittelte Ergebnis der Unterversorgung als stabil angesehen werden.

Als innovative Wirkstoffe sind seit einigen Jahren Mirtazapin, Venlafaxin, Reboxetin, Escitalopram und Duloxetin auf dem Arzneimittelmarkt (Tabelle 5). Eine weitere Analyse der untersuchten Arzneimittelabgabemengen (vgl. Tabelle 4) zeigt, dass der Anteil dieser innovativen Arzneimittel (184.115.461 DDD) an allen abgegebenen Wirkstoffen, die für Patienten mit einer Depression bestimmt waren, lediglich 29 % beträgt. Dies deutet darauf hin, dass Patienten mit einer Depression in der Bundesrepublik nicht nur unter-, sondern auch fehlversorgt sind.

**Tabelle 5: Markteinführung innovativer Antidepressiva**

Wirkstoff	Markteinführung in D	Generika im Markt vorhanden	Generika im Markt vorhanden seit:
Mirtazapin	April 1996	Ja	April 2004
Venlafaxin	April 1996	Nein	-
Reboxetin	Juli 1997	Nein	-
Escitalopram	September 2003	Nein	-
Duloxetin	Februar 2005	Nein	-

### 2.3.6 Diskussion und Limitation

Aus den vorausgegangenen Berechnungen ging hervor, dass mit den abgegebenen Antidepressiva höchstens für 54 % der an Depressionen leidenden GKV-Versicherten eine leitliniengerechte, medikamentöse Therapie möglich war. Allerdings müssen bei der Interpretation des Ergebnisses die getroffenen restriktiven Annahmen beachtet werden.

In die Berechnungen ging die Prävalenzrate der depressiven Störungen des Jahres 2000 ein. Damit wurde angenommen, dass sich die relative Krankheitshäufigkeit über sechs Jahre hinweg nicht verändert hat. Ein weiterer zu erwähnender Aspekt ist, dass die Dauer der Pharmakotherapie unter dem so genannten „worst-case-scenario“ (120 bzw. 180 Tage) betrachtet wurde. Das tatsächliche Ausmaß der Unterversorgung ist aber weitaus größer, da die Therapiedauer in der sekundärprophylaktischen Behandlung nicht berücksichtigt wurde.

Das erhaltene Ergebnis wird auch durch andere Studien und Gutachten gestützt, die auf eine Unter- und eine Fehlversorgung mit Arzneimitteln der Depressiven hinweisen. Bereits im Jahr 2001 beurteilte der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen die Qualität der medikamentösen Therapie bei Depression in vielen Fällen als defizitär. Insbesondere wird die Verordnung „klassischer“ trizyklischer Antidepressiva mit einem ungünstigen Nebenwirkungsprofil gegenüber der Verschreibung neuerer, nebenwirkungsärmerer Antidepressiva bemängelt.

Die Gründe für diese Defizite sind vielfältig. Ein erheblicher Teil von Pharmakotherapien scheitert aufgrund mangelhafter Compliance. Wenn Patienten unzureichend über Nebenwirkungen aufgeklärt werden und sie beispielsweise nicht über die Wirklatenz des Medikaments (2-6 Wochen) informiert werden, kann dies dazu führen, dass viele ohne ärztliche Absprache die Arzneimittelleinnahme nach kurzer Zeit beenden.<sup>33</sup> Hervorzuheben ist dementsprechend der unverändert schlechte Ruf psychischer Erkrankungen allgemein und die schlechte Akzeptanz einer Psychopharmakotherapie in der Bevölkerung und die damit verbundene Stigmatisierung.<sup>4</sup>

Vor diesem Hintergrund sind das Erkennen depressiver Erkrankungen und die Anwendung einer leitliniengerechten Therapie förderungsbedürftig.

## **2.4 Hepatitis C**

### **2.4.1 Arbeitshypothese**

Es herrscht in Deutschland eine Unterversorgung in der antiviralen Therapie von Menschen, die mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert sind.

### **2.4.2 Indikation**

Die Hepatitis C ist eine durch ein RNA-Virus (Flavi-Virus) verursachte Infektionskrankheit der Leber, die mit unterschiedlich ausgeprägter Klinik einhergehen kann.

Die akute Form (in 70-80 % der Fälle asymptomatisch verlaufend) chronifiziert in 60-80 % der Fälle bei fehlender Behandlung.<sup>34</sup>

Die Symptome einer akuten sowie chronischen Hepatitis können von allgemeinen Erscheinungen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Nachtschweiß, diffusen Oberbauchschmerzen und Gliederschmerzen bis zu Symptomen wie Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und Augen), Juckreiz der Haut, Aszites, Ödeme (hauptsächlich in den Beinen), Muskelabbau, Konzentrationsstörungen und Vergesslichkeit reichen.<sup>35</sup>

Die Analyse der Abfolge von RNA-Bausteinen (Sequenzen) des Virus führte zu einer Eingruppierung der Hepatitis C in Genotypen. Bislang sind 6 Genotypen (1-6) und 30 Subtypen beschrieben worden. Diese Typisierung hat eine geographisch unterschiedliche Verteilung. In Europa und in den USA sind vorwiegend die Genotypen 1, 2 und 3 vertreten, in Afrika der Typ 4.<sup>36</sup>

Im Verlauf der chronischen Hepatitis C kann es ohne adäquate Therapie zu schwerwiegenden Leberzirrhosen und in der Folge sogar zur Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms kommen.

Das Hepatitis-C-Virus ist im Blut infizierter Personen direkt nachweisbar. Mit empfindlichen Nachweismethoden können aber auch in anderen Körperflüssigkeiten (Speichel, Schweiß, Tränen, Sperma und Muttermilch) Hepatitis-C-Erreger festgestellt werden.

Zur Diagnostik der Hepatitis C gehören zusammengefasst die Bewertung von klinischem Befund sowie biochemische und immunserologische Befunde.

Für das initiale Screening sind die so genannten ELISA-Tests zum Nachweis Hepatitis-C-spezifischer Antikörper am schnellsten und kostengünstigsten.

Falsch positive Resultate können durch die Verwendung von Zusatztests verringert werden.<sup>37</sup> Ansteckungsgefahren bestehen bei Kontakt mit infiziertem Blut beispielsweise durch intravenösen Drogenkonsum („Needle-sharing“), ungeschützten Geschlechtsverkehr, operativ-

diagnostische Eingriffe, Übertragung durch Blutprodukte oder Dialyse, nosokomiale und iatrogene Infektionsquellen und beruflich bedingte Infektionen bei ärztlichem oder Pflegepersonal.<sup>36</sup>

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) wird also auf ähnlichem Wege (parenteral) übertragen wie das Hepatitis-B-Virus (HBV). Die Gefahr der Chronifizierung ist jedoch bei HCV größer als bei HBV.<sup>34</sup> Im Vergleich zu HBV spielt die sexuelle Übertragung eine geringere, die Übertragung durch den Gebrauch intravenös verabreichter illegaler Drogen eine größere Rolle. Ein hoher Prozentsatz der i.v.-Drogenabhängigen ist mit HCV infiziert. Viele von ihnen sind ebenfalls mit HBV und dem AIDS-Erreger HIV infiziert, einige zusätzlich mit dem Erreger der Hepatitis D. Diese Kombination impliziert wesentliche medizinische und soziale Aspekte der Infektion mit HCV.<sup>38</sup>

Zur Differenzialtherapie der Hepatitis C in akuter oder chronischer Form sind in Deutschland keine weiteren Medikamente als die Standardtherapie mit einer Monotherapie oder Kombination aus Interferon, pegyliertem Interferon und Ribavirin zugelassen.<sup>39</sup>

Die Behandlung der symptomatischen Erscheinungen, Folgeerkrankungen und Begleiterkrankungen erfolgt je nach Bedarf und Schwere und ist nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

### *2.4.3 Epidemiologie*

Die Erstdiagnose einer akuten oder chronischen Hepatitis C unterliegt in Deutschland gemäß dem Infektionsschutzgesetz einer Melde- und Übermittlungspflicht. Bei einer neu diagnostizierten Hepatitis C ist es in der Regel nicht möglich, den genauen Infektionszeitpunkt festzulegen, da die zur Verfügung stehenden diagnostischen Tests keine Differenzierung zwischen einer akuten Infektion und einer erstmalig diagnostizierten chronischen Infektion zulassen. Zudem verläuft ein Großteil der Neuinfektionen (70-80 %) symptomfrei.

Die übermittelten Erstdiagnosen der Hepatitis C bieten, in Ermangelung anderer Datenquellen zur Inzidenzrate, die derzeit bestmögliche Annäherung zur Abschätzung des aktuellen Infektionsgeschehens.<sup>34</sup> 2005 sind in Deutschland insgesamt 8.308 Fälle erstdiagnostizierter Hepatitis C gemeldet worden. Dies entspricht einer bundesweiten Inzidenz von 10,1 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner.<sup>34</sup> Die Inanspruchnahme und das Angebot der Testmöglichkeiten und das Meldeverhalten der Ärzte beeinflussen diese Daten. Daher ist für die Hepatitis C von einer großen Dunkelziffer auszugehen.

Ausgehend von zwei serologischen Reihenuntersuchungen kann in Deutschland von einer Prävalenz von ca. 0,4-0,7 % für Hepatitis-C-Antikörperträger ausgegangen werden.<sup>40,41</sup> Basierend auf diesen Prävalenzdaten, einem Virusträgeranteil von 84 % und einer Chronifizierungsrate von 60-80 % schätzt das Robert-Koch-Institut (RKI) die Anzahl der in Deutschland lebenden Virusträger im Jahr 2005 auf 400.000-500.000.<sup>34</sup> Diese sind einerseits

selbst hochgradig durch die beschriebenen Komplikationen gefährdet, andererseits für andere Menschen infektiös.

#### 2.4.4 Therapie

Wesentliches Ziel der antiviralen Therapie ist die dauerhafte Elimination des Hepatitis-C-Virus und die Ausheilung der Hepatitis, um die Krankheitsprogression zu verhindern.<sup>42</sup>

Von einem dauerhaften virologischen Ansprechen wird ausgegangen, wenn kein Virusnachweis im Serum sechs Monate nach Beendigung der Therapie geführt werden kann.<sup>43</sup> Die hohe Chronifizierungsrate rechtfertigt einen frühen Therapieansatz bei einer akuten Hepatitis C. Hierbei geben Therapieleitlinien (S3-Leitlinie) eine Monotherapie mit Interferon- $\alpha$  über 24 Wochen vor.<sup>39</sup> Über den konkreten Beginn der Therapie besteht bisher jedoch keine einheitliche Meinung.

Für den Fall einer chronischen Hepatitis C besteht bei allen Patienten unter Berücksichtigung von Alter und Komorbidität ein Therapiegebot mit Interferonen allein oder in Kombination mit Ribavirin.<sup>39</sup> Das Interferon ist ein Zytokin aus der Gruppe der Immunstimulanzien. Ribavirin ist ein virostatisches Arzneimittel.

Tabelle 6 zeigt auf, welche Interferone in Deutschland zugelassen sind und in welcher Dosierung und Kombination sie eingesetzt werden.

**Tabelle 6: Arzneimittel und ihre Dosierung zur Therapie der Hepatitis C**

Wirkstoff	Dosierung	Behandlungsdauer	Kombinationsmöglichkeit
Interferon $\alpha$ -2a	3-6 Mio.i.E.s.c./3x wö.	24 Wochen	Ribavirin
Interferon $\alpha$ -2b	3 Mio. i.E. s.c/ 3x wö.	24 Wochen	Ribavirin
Peginterferon $\alpha$ -2a	180 $\mu$ g/ Wo.	24 Wochen	Ribavirin
Peginterferon $\alpha$ -2b	1-1,5 $\mu$ g pro kg/ Wo.	24 Wochen	Ribavirin
Konsensus-Interferon Alfacon-1	9 $\mu$ g/ 3x wö.	Mind. 12 Mon.	keine
Ribavirin	< 75 kg= 1000 mg ≥ 75 kg=1200 mg	in Abhängigkeit von Interferon	Interferone, außer Alfacon-1

Quelle: Siebert et al. 2003<sup>44</sup>

#### 2.4.5 Ergebnis

Ausgehend von 400.000 Hepatitis-C-Virusträgern in Deutschland (Untergrenze der Schätzung des RKI für 2005) ist von 342.000 gesetzlich versicherten Virusträgern auszugehen, die einer Therapie bedürfen.

Die Daten zur Berechnung der verordneten Wirkstoffmengen basieren auf der Insight-Datenbank. Zur Kalkulation der Anzahl der leitliniengerecht therapierten Patienten wurden für die Dosierung die DDD-Angaben des amtlichen ATC-Index und für die Therapiedauer die Leitlinie zugrunde gelegt (vgl. Methode, S. 5). Allerdings muss beachtet werden, dass für

Peginterferon  $\alpha$ -2b und Peginterferon  $\alpha$ -2a sowie für Ribavirin eine Dosisabstimmung auf das Körpergewicht des Patienten vorgenommen wurde. Für die Berechnung der DDD ist von Mittelwerten von 1.000 mg bei Ribavirin, 7,5  $\mu$ g für Peginterferon  $\alpha$ -2b und 26  $\mu$ g für Peginterferon  $\alpha$ -2a ausgegangen worden. Diese gelten für ein Durchschnittsgewicht von 70 kg.

Tabelle 7 stellt die über 12 Monate (November 2005 bis Oktober 2006) verordneten DDDs von Hepatitis-C-Therapeutika zusammen und gibt die Anzahl der leitliniengerecht therapierbaren Patienten wieder. In der Kalkulation wurde von einer minimalen leitlinienkongruenten Therapiedauer von 24 Wochen bzw. 12 Monaten (für Alfacon-1) ausgegangen (vgl. Tabelle 6). Da Ribavirin (ATC-Code J05AB04) in der Mono-Therapie nicht gegen das Hepatitis-C-Virus wirksam ist und lediglich in einer Kombinationstherapie bei Hepatitis C zum Einsatz kommt (2.021.351 abgegebene DDDs, entsprechen 12.032 Therapieeinheiten über 12 Wochen), wird es nicht in der Kalkulation der leitliniengerecht therapierten Patienten berücksichtigt.<sup>39</sup> Somit ist ausgehend von den verordneten DDDs von maximal 29.639 leitliniengerecht therapierten Patienten auszugehen. Dies entspricht auch bei konservativen Annahmen für die Hepatitis C bei GKV-Patienten einer Unterversorgung in Höhe von 91,3 %.

**Tabelle 7: Leitliniengerecht therapierte Hepatitis-C-Patienten**

Wirkstoff	ATC-Code	DDDs (nach ATC-Index)	abgegebene DDDs	Hepatitis C- Patienten
Interferon $\alpha$ -2a	L03AB04	2 Mio i.E. s.c.	1.065.722	6.344
Interferon $\alpha$ -2b	L03AB05	2 Mio i.E. s.c.	508.323	3.026
Peginterferon $\alpha$ -2a	L03AB11	26 $\mu$ g parenteral	1.761.209	10.483
Peginterferon $\alpha$ -2b	L03AB10	7,5 $\mu$ g parenteral	1.579.786	9.403
Konsensus-Inter-feron Alfacon-1	L03AB09	4 $\mu$ g parenteral	139.833	383
<b>Gesamt</b>			<b>5.054.87</b>	<b>29.639</b>

#### 2.4.6 Diskussion und Limitation

Bezogen auf die Prävalenz und Inzidenz der Hepatitis C in Deutschland ist festzustellen, dass nur ein sehr geringer Teil der Patienten medikamentös versorgt wird.

Zur Beurteilung der vorliegenden Berechnung sind allerdings noch folgende Limitierungen zu beachten: Bei Therapie der Hepatitis-C-Patienten wurde von einer minimalen Therapiedauer ausgegangen, die lediglich für Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyps-CHV-2 oder -3 bzw. bei akuter Hepatitis empfohlen wird. Sowohl für die übrigen Genotypen als auch die Retherapie von Hepatitis-C-Patienten ist die doppelte Therapiedauer indiziert. Zudem werden die bei der Hepatitis C eingesetzten Interferone auch bei verschiedenen Tumorerkrankungen sowie der Hepatitis B eingesetzt. Eine Differenzierung nach der jeweiligen Indikation war

anhand von Abgabemengen nicht möglich. Dadurch ist aber der tatsächliche Anteil der leitliniengerecht medikamentös versorgten Hepatitis C-Patienten als geringer zu veranschlagen.

Das Gutachten zur Unterversorgung mit Arzneimitteln von Fricke & Pirk<sup>5</sup> hatte keine Bewertung der Hepatitis C vorgenommen.

Im Arzneimittel-Atlas 2006<sup>45</sup> wird die Umsatzveränderung der Interferone in der Gruppe der Immunstimulantien bezogen auf unterschiedliche Indikationen behandelt. Eine spezifische Zuordnung zur Hepatitis C ist nicht vorgenommen worden. Zudem erfolgte auch die Betrachtung der  $\beta$ -Interferone, die in der Indikation Hepatitis C keine Anwendung finden. Ein unmittelbarer Vergleich zwischen der hier vorliegenden Bewertung und den Ergebnissen im Arzneimittel-Atlas kann daher nicht vorgenommen werden.

Die schlechte Versorgungssituation der Hepatitis C von nur 8,7 % Virusträgern in Deutschland ist ein ernst zu nehmendes Problem. Basierend auf der unteren Prävalenzgrenze von 0,4 % ist ferner auch eine generelle Unterschätzung der Versorgungslage anzunehmen. Für Deutschland ist somit bei der Hepatitis C von einer drastischen Unterversorgung auszugehen.

Hierfür sind unterschiedliche Ursachen maßgeblich. Beispielsweise sind Faktoren wie das bereits erwähnte Angebot der Testmöglichkeiten, das Testverhalten der Ärzte und das Meldeverhalten der Ärzte von großer Bedeutung. Die Möglichkeiten zur Diagnose einer Hepatitis C werden nicht ausgeschöpft, demzufolge können auch keine therapeutischen Ansätze vorgenommen werden.<sup>34</sup>

Die Compliance der Patienten spielt in der Diagnose und Behandlung der Hepatitis C eine große Rolle. Sie kann aber nur bedingt eingeschätzt werden. Eine bedeutende Rolle spielt hier sicherlich die Gruppe der Drogenabhängigen mit einer Konzentration medizinischer, psychischer und sozialer Probleme, die die Compliance erheblich erschweren.

## 2.5 Hypertonie

### 2.5.1 Arbeitshypothese

Patienten, die an einer Hypertonie leiden, sind in der Bundesrepublik Deutschland medikamentös unterversorgt. Insbesondere liegen sowohl ein geringerer Kontroll- als auch ein geringerer Behandlungsgrad im internationalen Vergleich vor.

### 2.5.2 Indikation

Die arterielle Hypertonie ist ein entscheidender Faktor bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen, von denen zwei Drittel auf einen nicht optimalen Blutdruck zurückzuführen sind. Die Hypertonie ist in den Industrienationen eine grundlegende Ursache für vorzeitige Morbidität und Mortalität.<sup>46,47</sup> So versterben allein in Deutschland jährlich mehr als 400.000 Menschen an Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.<sup>48</sup>

Die Leitlinien der Inneren Medizin vom Mai 2006 berufen sich bei der Klassifikation des Blutdrucks auf die Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und European Society of Cardiology (ESC), 2003, die in Tabelle 1 dargestellt ist.<sup>49,50</sup>

**Tabelle 8: Klassifikation der Blutdruckbereiche**

Kategorie	systolisch*	diastolisch*
optimal	<120	< 80
normal	120 - 129	80 - 84
hoch normal	130 - 139	85 - 89
Grad (mild)	140 - 159	90 - 99
Grad (mittelschwer)	160 - 179	100 - 109
Grad (schwer)	≥ 180	≥ 110
isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	<90

\* der jeweils höhere Wert (systolisch oder diastolisch) bestimmt die Kategorie, die Zahlenwerte bezeichnen jeweils mmHg

Medizinische Relevanz besteht für einen Blutdruck  $\geq 140/90$  mmHg: Weitere Abklärung und Diagnostik stützen die therapeutische Indikationsstellung. Die Grenzwerte für die Hypertonie können insofern als anpassbare Richtwerte angesehen werden, da diese unter Berücksichtigung des individuellen multifaktoriellen kardiovaskulären Risikos des Patienten adaptiert werden können.<sup>51</sup>

Die Ausprägungen der Hypertonie sind in zwei Formen, die primäre/essentielle (ca. 90-95 %) und die sekundäre (ca. 5-10 %) zu unterteilen, wobei die Pathophysiologie der primären Hypertonie weitgehend ungeklärt ist. Ursächlich zugeschrieben werden der sekundären Hypertonie oftmals chronische Nierenerkrankungen, obstruktive Schlafapnoe (OSA) und Hyperaldosteronismus.<sup>52</sup>

Von großer Bedeutung sind in Verbindung mit genetisch bedingter Prädisposition folgende Risikofaktoren: Alter (m > 55, w > 65 Jahre), Rauchen, Dyslipidämie, abdominelle Adipositas, C-reaktives Protein  $\geq$  1mg/dl. In die Risikostratifizierung fließen unter anderem Endorganschäden, Diabetes mellitus und klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen ein.<sup>53</sup>

Zur Diagnostik der Hypertonie sind neben der richtunggebenden Blutdruckmessung folgende Basisuntersuchungen erforderlich: Anamnese und körperliche Untersuchung, Bestimmung des Serum-Kaliums, -Kreatinins, der Serum-Lipide und -Glukose, sowie Urinstatus und technische Untersuchungen wie z. B. EKG, Echokardiographie, Röntgen-Thorax und Abdomen-Sonographie.<sup>48,54</sup>

Die Differenzialtherapie ist je nach Begleiterkrankungen und bereits vorhandenen hypertoniebedingten Komplikationen vorzunehmen. Die geeignete Auswahl des Arzneimittels wirkt durch effektive Blutdrucksenkung nicht nur präventiv auf kardiovaskuläre Erkrankungen, sondern erzielt auch auf die Begleiterkrankungen einen positiven Effekt.<sup>55</sup>

Nichtmedikamentöse Therapieformen wie Gewichtsnormalisierung, Senkung übermäßigen Alkoholkonsums und Kochsalzrestriktionen sollten grundsätzlich und konsequent in das Therapieregime einbezogen werden. Diese Maßnahmen sind bei gering erhöhtem Blutdruck indiziert und finden parallel zur antihypertensiven Pharmakotherapie statt.<sup>50</sup>

### *2.5.3 Epidemiologie*

Den Angaben der „Leitlinien Innere Medizin“ (Stand Mai 2006) gemäß liegt die Prävalenzrate des Bluthochdrucks einschließlich isolierter systolischer Hypertonie bei den über 64-Jährigen in Deutschland bei 50 %. Die mittlere Prävalenzrate von Blutdruckwerten ab 140/90 mmHg in der Gesamtbevölkerung beträgt 20 - 25 %.<sup>56</sup> Für das Jahr 1998 gibt der Bundesgesundheitsurvey des Robert-Koch-Instituts (RKI) an, dass 42,1 % der Frauen und 50,3 % der Männer im Alter von 18 - 79 Jahren von Bluthochdruck betroffen sind. In der so genannten SHIP0 (Study of Health in Pomerania)-Studie (2006) von Löwel et al. wurde anhand von 4.310 untersuchten Patienten eine Hypertonieprävalenzrate von 57 % für Männer und 32 % für Frauen im Altersintervall von 25 - 64 Jahren ermittelt.<sup>57</sup> Internationale Studien zeigen, dass die Prävalenz in Deutschland im Vergleich zu Kanada und den USA doppelt so hoch ist.<sup>58</sup> Ein großes Problem liegt in den kardiovaskulären Folgeerkrankungen des Bluthochdrucks und in der hohen Zahl der Patienten, bei denen eine bestehende Hypertonie nicht erkannt wird.

### *2.5.4 Therapie*

Ziele der Therapie sind die Blutdrucknormalisierung, die Vermeidung von Hochdruckkomplikationen sowie die Rückbildung von Endorganschäden, um so mit möglichst geringen Nebenwirkungen das erhöhte kardiovaskuläre Risiko effektiv zu senken. Der medikamentösen Therapie können laut AWMF-Leitlinien folgende Strategien zugrunde liegen: 1. Stufen-Monotherapie, 2. Primäre Kombinationstherapie in niedriger Dosierung oder

3. Sequentielle Monotherapie. Antihypertensiva der ersten Wahl, die als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt werden können, sind: Diuretika, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, Angiotensin-II-Antagonisten und ACE-Hemmer.<sup>48</sup>

### 2.5.5 Ergebnis

Um einen Überblick über die Versorgungssituation der von Hypertonie betroffenen gesetzlich krankenversicherten Bevölkerung mit Arzneimitteln geben zu können, waren Berechnungen erforderlich, die die Prävalenz-, Schweregrad- und Bevölkerungsdaten für die Bundesrepublik Deutschland berücksichtigten.

Tabelle 9 zeigt die Anzahl der zum Stichtag 01.07.2006 gesetzlich krankenversicherten deutschen Bevölkerung nach relevanten Altersgruppen und Geschlecht sowie die Prävalenzen nach SHIP0 und Bundesgesundheitsurvey des RKI.

**Tabelle 9: Auflistung der Hypertonieprävalenzen nach SHIP0 und RKI**

Gruppe/Prävalenz	GKV-Mitglieder	nach SHIP0	nach RKI
<b>Gesamtbevölkerung</b>	70,3 Mio.	-	-
Männer 25-64 Jahre	22,13 Mio.	12,61 Mio. (57 %)	-
Frauen 25-64 Jahre	23,63 Mio.	7,56 Mio.(32 %)	-
Männer 18-79 Jahre	26 Mio.	-	13,8 Mio. (50,3 %)
Frauen 18-79 Jahre	29 Mio.	-	12,2 Mio.(42,1 %)
<b>Hypertoniker gesamt</b>	-	<b>20,17 Mio. (44 %)</b>	<b>26 Mio.(47 %)</b>

Danach waren im Jahr 2006 in der Altersklasse 25 - 64 Jahre 20,17 Mio. und in der Altersklasse 18 - 79 Jahre 26 Mio. gesetzlich Versicherte von einer Hypertonie betroffen. Folgt man im Weiteren dem Therapie-Algorithmus der Universität Witten/Herdecke, so sind weniger als 50 % der Hypertonie-Patienten mit einem, etwa 20 % der Patienten mit zwei und mehr als 30 % der Hypertoniker mit drei Arzneimitteln ausreichend eingestellt (vgl. Tabelle 9).<sup>59</sup> Daraus ergibt sich ein rechnerischer Bedarf an Antihypertonika von 1,8 DDD pro Patient.

Vierfachkombinationen werden zwar der Praxis eingesetzt, sind aber mengenmäßig zu vernachlässigen. Sie werden daher im Therapie-Algorithmus und der vorliegenden Kalkulation nicht berücksichtigt.

**Tabelle 10: Verteilung der Patienten auf die Pharmakotherapieform**

Pharmakotherapieform	Anteil der Hypertoniepatienten	Gewichtungsfaktor
Monotherapie	50%	0,50
Zweifach-Kombination	20%	0,40
Dreifach-Kombination	30%	0,90
<b>Gesamt</b>	<b>100%</b>	<b>1,80</b>

Unter Zugrundelegung der Prävalenzen der SHIP0-Studie wurden im Jahr 2006 36,3 Mio. DDDs und unter Zugrundelegung der Prävalenzen des Bundesgesundheits surveys sogar 46,8 Mio. DDDs benötigt. Die Prävalenz der SHIP0-Studie kann schon deshalb als Untergrenze betrachtet werden, weil die Erkrankungshäufigkeit bei den über 64-Jährigen stark ansteigt.

Tabelle 11 zeigt die im Zeitraum November 2005 – Oktober 2006 an GKV-Versicherte abgegebenen DDDs nach Wirkstoffgruppen und ATC-Codes gegliedert. Die Daten zur Berechnung der in Tabelle 11 angegebenen Wirkstoffmengen sind den NVI-Datenbanken (Nationale VerordnungsInformationen, INSIGHT Health) und Angaben über die Höhe einer DDD einer Wirksubstanz dem amtlichen ATC-Index<sup>16</sup> entnommen worden. Den Berechnungen zufolge wurden im betrachteten Zeitraum pro Tag 32,2 Mio. DDD verordnet.

**Tabelle 11: Abgegebene DDDs an Antihypertensiva**

Wirkstoffgruppe	ATC-Code	abgegebene DDDs	Therapiejahre
ACE-Hemmer	C09A-C09B	4.840.154.989	13.260.699
AT-II-Antagonisten	C09C-C09D	1.767.790.399	4.843.261
Diuretika	C03A	1.483.983.475	4.065.708
Betablocker	C07A-C07B	2.070.662.456	5.673.048
Calciumantagonisten	C08A-C08B	1.588.600.078	4.352.329
<b>Gesamt</b>		<b>11.751.191.397</b>	<b>32.195.045</b>

In Tabelle 11 sind sowohl die reinen Wirkstoffe als auch die den Hauptwirkstoffgruppen zugeordneten Kombinationspräparate enthalten. Aus den zur Verfügung stehenden Daten und den getroffenen Annahmen kann bei Gegenüberstellung der benötigten und der abgegebenen Wirkstoffmengen auf eine Unterversorgung geschlossen werden. Diese liegt im Rahmen der SHIP0-Studie bei 4,11 Mio. (11,3 %) nicht versorgten Patienten im betrachteten Zeitraum und Altersintervall und im Rahmen des Bundesgesundheits surveys sogar bei 14,6 Mio. (31,2 %) nicht versorgten Patienten.

### 2.5.6 Diskussion und Limitation

Das „Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin“ (ÄZQ, gemeinsame Einrichtung von BÄK und KBV) äußert in seinem Leitlinien-Info-Modul „Hypertonie“ (2002)<sup>60</sup> Zweifel, ob die derzeitige antihypertensive Versorgung quantitativ und qualitativ ausreichend ist. Erhebungen aus Deutschland<sup>51</sup> hatten ergeben, dass „bei 41 % aller untersuchten Hypertoniker der Blutdruck zumeist durch inadäquate Dosierung oder Dosierungsintervalle nicht ausreichend eingestellt war, nur die Hälfte aller Patienten (47 %) mit Zustand nach Myokardinfarkt Betarezeptorenblocker erhielt und 13 % der Verordnungen von Calciumantagonisten auf kurzwirksame Präparate entfielen“.<sup>50</sup>

In einem vom DIMDI erstellten HTA „Bluthochdruckleitlinien und ihre Auswirkungen auf das Gesundheitssystem“ wird unter Berufung auf eine von Wenzel et al. durchgeführte Umfrage bei niedergelassenen Ärzten in Hamburg aufgrund verschiedener Ergebnisse dargestellt, „dass die

niedergelassene Ärzteschaft die arterielle Hypertonie entsprechend den Empfehlungen behandelt. Andererseits wird quasi im gleichen Atemzug festgehalten, dass über 60 % der befragten Ärzte erst bei Blutdruckwerten von 195/95 mmHg zu therapieren beginnen, was den Leitlinien widerspricht. Daraus wird abgeleitet, dass die Therapien zu spät begonnen werden, falls sie jedoch angefangen werden, hält sich die Ärzteschaft aber an die Erfordernisse der therapeutischen Intervention“.<sup>61</sup>

Wolf-Maier et al. (2004) legten in einem Vergleich zwischen fünf europäischen Ländern, Kanada und den USA dar, dass Versorgungsindikatoren, wie der Erkennungs-, Behandlungs- und Kontrollgrad des Bluthochdrucks in Deutschland, im internationalen Vergleich zurücklagen. Der Behandlungsgrad der Hypertonie in Deutschland betrage 26 % und der Kontrollgrad 8 %. Konzepte zur Verbesserung der Versorgungssituation der Hypertoniker seien beispielsweise eine verstärkte Bekanntmachung von Leitlinien sowie ein qualitätsorientiertes Vergütungssystem in der ambulanten Versorgung.<sup>62</sup>

Pittrow et al. (2004) kommen in einer Studie mit 17.485 Hypertonie-Patienten in Deutschland zu dem Ergebnis, dass die Wahrscheinlichkeit, mehr Antihypertonika zu bekommen, für einen Patienten mit höherem Alter und steigender Anzahl an Erkrankungen zunimmt. Von den untersuchten Patienten erhielten 1.647 (9,4 %) weder eine medikamentöse noch eine andersartige Therapie. Des Weiteren stellten die Autoren fest, dass die jüngeren Patienten im Alter von 16 - 40 Jahren signifikant weniger Arzneimittel verordnet bekamen als die älteren. Von diesen eindeutig als Hypertoniker diagnostizierten Patienten waren nur 12.344 (70,6 %) im Hinblick auf den Blutdruck richtig eingestellt. Die Schlussfolgerungen und Ergebnisse waren mit Hilfe von logistischen Regressionen alters- und geschlechtsadjustiert.<sup>63</sup>

Eine medikamentöse Unterversorgung hypertoner Patienten wird auch in der bereits erwähnten SHIP0-Studie von Löwel et al. (2006) nachgewiesen. Von den dort untersuchten Personen, die einen behandlungsbedürftigen Bluthochdruck aufwiesen, erhielten lediglich 31 % der Männer und 44 % der Frauen die benötigten Antihypertonika.<sup>57</sup>

Im Arzneimittel-Atlas des Jahres 2006 wird mit Hilfe eines PROCAM-Risikoscore-Modells auf der Datengrundlage des Bundesgesundheits surveys des Jahres 1998 eine absolute Prävalenz behandlungsbedürftiger Hypertoniker von 19,2 Mio. errechnet. Ausgehend von rechnerisch 2 DDD pro Patient ergibt sich so eine Unterversorgung von 33,3 %.<sup>45</sup>

Hinsichtlich der in Abschnitt 2.5.5 dargestellten Versorgungssituation der gesetzlich versicherten Hypertoniker muss auf Grund der unzureichenden Datenlage auf Limitationen aufmerksam gemacht werden. So konnte aus den Abgabemengen der NVI nicht auf die Erkrankung des Patienten geschlossen werden. Die genannten Wirkstoffgruppen fallen zwar unter die Obergruppe der Antihypertonika, werden aber auch bei der Behandlung anderer Erkrankungen wie der chronischen Herzinsuffizienz, der Niereninsuffizienz oder der koronaren Herzkrankheit eingesetzt, und zwar auch dann, wenn diese Erkrankungen nicht mit einem Bluthochdruck einhergehen. In der dargestellten Berechnung wurde die Zahl der benötigten

Arzneimittelmengen bewusst unter- und die Zahl der abgegebenen Mengen überschätzt, da nur so der Beweis einer bestehenden Unterversorgung mit Hilfe eines harten Kriteriums bei unvollständigen Informationen geführt werden kann. Da das erhaltene Ergebnis eindeutig ist, lässt sich unter Einbeziehung der Komplexität dieses Krankheitsbildes die mathematische Aussagenlogik einer hinreichenden Bedingung heranziehen.

Anders als in dem von Fricke & Pirk (2004) erstellten Gutachten wurden in der vorliegenden Arbeit nicht nur die im Arzneiverordnungs-Report (AVR) genannten häufigsten Arzneimittel, sondern sämtliche an GKV-Versicherte im genannten Zeitraum abgegebene Antihypertonika einbezogen. Im hier vorliegenden Gutachten wurde zusätzlich auf die Problematik der Mehrfachindikation aufmerksam gemacht. Das ermittelte Ausmaß der medikamentösen Unterversorgung von 4,1 Mio. bis 14,6 Mio. Patienten umfasst eine ähnliche Größenordnung wie das Intervall von Fricke & Pirk, die eine Versorgungslücke von ein bis acht Millionen Patienten errechnen.<sup>5</sup>

Sowohl die Studien in der angeführten Literatur als auch die erfolgte Berechnung kommen jeweils zu dem Ergebnis, dass in Deutschland eine medikamentöse Unterversorgung der von Hypertonie betroffenen Patienten besteht. Das unterschiedliche Ausmaß der Ergebnisse lässt sich auf eine jeweils andere Vorgehensweise in den einzelnen Studien zurückführen.

## **2.6 Migräne**

### *2.6.1 Arbeitshypothese*

Es herrscht eine Unterversorgung mit der Wirkstoffgruppe der Triptane, die speziell für die Akuttherapie der Migräne indiziert sind.

### *2.6.2 Indikation*

Migräne ist ein chronischer Kopfschmerz, der in Form von Attacken oft mit pulsierenden, pochenden und halbseitigen Kopfschmerzen auftritt. Bei körperlicher Betätigung nimmt dieser häufig an Intensität zu. Die Schmerzen beginnen im Nacken und breiten sich über die Kopf- und Schläfenregion bis in das Gesicht aus. Die Attacken dauern laut Definition der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft 4 bis 72 Stunden an. Des Weiteren treten Begleitscheinungen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Lichtscheu, Lärmempfindlichkeit und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen auf. Neurologische Reiz- und Ausfallerscheinungen werden als sogenannte Migräneaura bezeichnet. Deren häufigste, spezifische Symptome sind unsystematische Sehstörungen wie Wahrnehmung von Lichtblitzen, Fortifikationen und Gesichtsfelddefekte.

Es existieren biologische Faktoren, die die Migräne begünstigen. Zu diesen Faktoren zählen beispielsweise Hormonschwankungen bei Frauen, welche die Häufung von Migräneattacken während der Menstruation erklären. Weitere Faktoren sind Verhaltensänderungen des Schlaf- und Wachrhythmus. Stress zählt zu den psychologischen Faktoren, die Migräneattacken begünstigen.<sup>64</sup> Zwischen Migräne, Depressionen und Angsterkrankungen besteht ein Zusammenhang.<sup>65</sup>

Bei Verdacht auf Migräne wird die Diagnose rein klinisch auf Basis der anamnestischen Angaben des Patienten gestellt. Eine gründliche neurologische und internistische Untersuchung und evtl. bildgebende Diagnostik unterstützen die Diagnosestellung.<sup>66</sup>

Verhaltenstherapien wie die progressive Muskelrelaxation, aerobe Ausdauersportarten, Akupunktur und zusätzlich pflanzliche Wirkstoffe zählen zu den Differenzialtherapien, die von den Leitlinien zusätzlich indiziert sind.<sup>67</sup> Die Migräne wird in leichte, mittelschwere und schwere Stadien unterteilt.<sup>64</sup>

### *2.6.3 Epidemiologie*

Zur Prävalenz liegen unterschiedliche Daten vor. Gründe dafür sind u.a. Unschärfen in der Definition der Migräne und mangelnde Erkrankungsakzeptanz der Patienten. So werden in verschiedenen Studien Prävalenzen zwischen 3,6 % und 20,1 % angegeben.<sup>68</sup> Für die weiteren

Annahmen werden die Prävalenzen aus der MELT- (Migraines effect on life and treatment)-Studie herangezogen, die auch in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie<sup>67</sup> angegeben werden. Diese betragen für Frauen 12-14 % und für Männer 6-8 %.<sup>69</sup> Das Robert-Koch-Institut gibt an, dass Patienten durchschnittlich an 14 Tagen im Jahr an Migräneattacken leiden.<sup>70</sup> Ungefähr 30 % aller Migränepatienten leiden an schweren Attacken.<sup>69</sup> Die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen beträgt 4-5 %.<sup>64</sup>

## 2.6.4 Therapie

Nach diagnostizierter Migräne besteht das Behandlungsziel darin, die Kopfschmerzattacken und deren Intensität so weit wie möglich zu reduzieren. Eine Akuttherapie soll laut gängigen Leitlinien frühzeitig medikamentös erfolgen, jedoch die Anzahl von 6-8 Mal im Monat nicht überschreiten. Leichte Migräneattacken werden hauptsächlich mit Analgetika-Kombinationen und nichtsteroidalen Antiphlogistika behandelt. Die spezifische und erste Wahl zur Therapie bei mittelschweren bis schweren akuten Migräneattacken sind gemäß den gängigen Leitlinien Serotonin-5-HT<sub>1B/1D</sub> Rezeptoragonisten (Triptane).<sup>67</sup> Die Einnahme von Triptanen erfolgt beim ersten Anzeichen einer Migräneattacke oder deren Begleiterscheinungen. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die zurzeit verfügbaren Triptane und deren Dosierung.

**Tabelle 12: Triptane und ihre Dosierung**

Substanzen	Dosis
Sumatriptan	50-100 mg p.o.
	25 mg Supp.
	10-20 mg Nasenspray
	6 mg s.c. (Autoinjektor)
Zolmitriptan	2,5 mg p.o.
	2,5 mg Schmelztablette
	5 mg Nasenspray
Naratriptan	2,5 mg p.o.
Rizatriptan	10 mg p.o.
Almotriptan	12,5 mg p.o.
Frovatriptan	2,5 mg p.o.
Eletriptan	20, 40 oder 2 x 40 mg p.o.

Weitere Arzneimittel, die zur Therapie bei schweren Attacken Anwendung finden, sind z.B. Metoclopramid und Mutterkornalkaloide.

Eine medikamentöse Migräneprophylaxe ist notwendig, wenn Migräneattacken häufiger als dreimal pro Monat auftreten, diese zu einer regelmäßigen Arbeitsunfähigkeit führen, länger als 48 Stunden andauern, die Häufigkeit der Attacken zunimmt und an mehr als 10 Tagen im Monat Schmerzmittel benötigt werden.<sup>66</sup>

Zur Prophylaxe werden nichtselektive Betablocker wie Propranolol empfohlen. Ein weiteres Arzneimittel, das von den Leitlinien zur ersten Wahl herangezogen wird, ist beispielsweise der Calciumantagonist Flunarizin.<sup>67</sup>

### 2.6.5 Ergebnis

Im Folgenden wird eine Übersicht der Versorgungssituation der medikamentösen Akuttherapie bei schweren Migräneattacken speziell mit Triptanen erstellt. Hierzu wurden Daten aus der Bevölkerungsstatistik und der Insight Datenbank zum Absatz bzw. deren Transformation in DDDs herangezogen. Die nachstehende Tabelle gibt eine Übersicht über die DDDs für das Jahr 2005/2006.

**Tabelle 13: Leitliniengerecht therapierte Migränepatienten (Triptane)**

Wirkstoffgruppe	DDD	abgegebene DDDs	Therapiejahre
Sumatriptan	50 mg oral, 25 mg rektal 20 mg nasal, 6 mg parenteral	3.580.237	255.731
Naratriptan	2,5 mg oral	718.567	51.326
Zolmitriptan	2,5 mg oral	3.659.121	261.366
Rizatriptan	10 mg oral	3.011.619	215.116
Almotriptan	12,5 mg oral	701.383	50.099
Eletriptan	40 mg oral	469.925	33.566
Frovatriptan	2,5 mg oral	1.476.768	105.483
<b>Gesamt</b>		<b>13.617.620</b>	<b>972.687</b>

Insgesamt wurden 13.617.620 DDDs im Jahr 2006 verordnet (s. Tabelle 13). Die Altersgruppe der unter 20-Jährigen wurde nicht berücksichtigt, da Triptane an Kinder und Jugendliche gemäß den Leitlinien nicht bzw. nur in Ausnahmefällen verschrieben werden.<sup>66</sup> Die Tatsache, dass zwischen den Geschlechtern unterschiedliche Prävalenzen vorliegen, wurde dagegen berücksichtigt.

Bezüglich der Prävalenz wurden konservative Annahmen getroffen (Männer 6 % und Frauen 12 %). Ferner wurde die Annahme getroffen, dass 30 % der Migränepatienten an einer schweren Migräne leiden. Unter den vorherigen Annahmen ergibt dies ungefähr 1,57 Mio. gesetzlich versicherte Patienten, die an einer schweren Migräne leiden. Des Weiteren wird angenommen, dass jeder Betroffene an 14 Tagen im Jahr an einer Migräne leidet<sup>70</sup>, sodass in einem Jahr pro Patient durchschnittlich 14 DDDs zur Behandlung der Migräneschmerzen benötigt werden. Ausgehend von der Gesamtzahl verordneter DDDs (13.617.620) lässt sich kalkulieren, dass 972.687 Patienten, in dem Untersuchungsjahr leitliniengerecht mit Triptanen behandelt werden konnten. Der Vergleich dieser Anzahl mit der oben berechneten Prävalenz ergibt eine Differenz von 593.179 (38 %) Patienten, die ihre Migräneschmerzen nicht mit Triptanen behandeln.

### 2.6.6 Diskussion und Limitation

Ausgehend von den oben getroffenen Annahmen kann auf eine Unterversorgung mit Triptanen geschlossen werden. Ungefähr 38 % aller Migränepatienten mit einer schweren Migräne behandeln ihre Schmerzen nicht mit Triptanen.

Allerdings wurden die restlichen Wirkstoffgruppen, die zur medikamentösen Akuttherapie der Migräne angewandt werden, nicht in die Betrachtung einbezogen, sodass nicht explizit von einer Unterversorgung der Betroffenen gesprochen werden kann. Dennoch lässt sich zeigen, dass Defizite hinsichtlich einer leitlinienkonformen medikamentösen Akuttherapie vorliegen.

Des Weiteren stützt sich der Vergleich zwischen den Verordnungszahlen und den Prävalenzdaten auf sehr konservative Annahmen. Es ist davon auszugehen, dass die Differenz zwischen den tatsächlichen Verordnungszahlen aus der Insight-Datenbank und dem Bedarf an einer medikamentösen Akuttherapie mit Triptanen größer ausfällt.

So bekamen in zwei Studien lediglich 10 % der Befragten, die infolge einer diagnostizierten Migräne in ärztlicher Behandlung waren, Triptane verschrieben.<sup>69,71</sup>

Das Gutachten von Fricke & Pirk (2004) wies für das Jahr 2002 einen Absatz von 8,9 Mio. Tagestherapiedosen Triptane auf.<sup>5</sup> Die Absatzmenge ist somit von 2002 bis 2006 um fast 5 Mio. gestiegen.

Fricke & Pirk (2004) beziffern die Unterversorgung speziell mit Triptanen im Jahr 2002 auf 63 %.<sup>5</sup>

Es wird mit einem Anstieg der Verordnungen von Triptanen aufgrund der guten Verträglichkeit und den seit März 2006 neu eingeführten Sumatriptangenerika gerechnet.<sup>72</sup> Gemessen an den Leitlinien ist eine Verbesserung der leitlinienkonformen Versorgungssituation weiterhin notwendig.

## **2.7 Osteoporose**

### **2.7.1 Arbeitshypothese**

Ein erheblicher Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Osteoporose erhält nicht die aktuell empfohlene medikamentöse Therapie.

### **2.7.2 Indikation**

Die Osteoporose ist eine Skeletterkrankung, die durch eine unzureichende Knochenfestigkeit charakterisiert ist, welche zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert. Dabei spiegelt die Knochenfestigkeit primär das Zusammenwirken von Knochenmineraldichte und Knochenqualität wider.<sup>73</sup>

Normalerweise nimmt die Knochendichte nach dem 30. bis 40. Lebensjahr durchschnittlich um ein Prozent im Jahr ab.<sup>74</sup> Die Knochenstruktur von Erwachsenen hängt stark vom Einfluss der Sexualhormone ab. Nach der Menopause der Frau beschleunigt sich infolge der hormonellen Umstellung der Knochenschwund. Daher sind vor allem Frauen nach der Menopause von Osteoporose betroffen. Nach WHO-Definition liegt eine Osteoporose dann vor, wenn der Knochenmineralgehalt um mehr als 2,5 Standardabweichungen vom Mittelwert eines 30-jährigen Menschen (=T-Wert) nach unten abweicht.<sup>75</sup>

Typische Merkmale der Osteoporose sind Wirbelkörper-, hüftgelenksnahe sowie Handgelenksfrakturen. Sind bereits eine oder mehrere Frakturen als Folge der Osteoporose aufgetreten, handelt es sich um eine manifeste Osteoporose.<sup>75</sup>

Die Basisdiagnose der Osteoporose sollte leitliniengemäß bei Personen, für die aufgrund ihres klinischen Risikoprofils (bestehende Frakturen, Alter, Risikofaktoren) eine hohe Frakturrate zu erwarten ist, vorgenommen werden. Die Basisdiagnose der Osteoporose wird mithilfe einer spezifischen Anamnese und dem aktuellen Befund gestellt und anhand einer Knochendichtemessung (Osteodensitometrie), Laboruntersuchungen (Ausschluss einer sekundären Osteoporose und anderer Osteopathien) und Röntgen (Wirbelkörperbrüche) erhärtet. Bei der Knochendichtemessung ist die Untersuchungsmethode DXA (Dual-X-Ray-Absorptiometrie) im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Oberschenkelhalses der "Goldstandard".<sup>76,77</sup>

### **2.7.3 Epidemiologie**

Schätzungen geben die Zahl der Osteoporose-Erkrankten in Deutschland mit 4 bis 6 Mio. (Statistisches Bundesamt, 1998) bzw. 7 Mio.<sup>78</sup> an.

Nach der bislang für Deutschland verlässlichsten und aktuellsten, auf Versorgungsdaten basierenden Hochrechnung der BoneEVA-Studie<sup>79</sup> litten im Jahr 2003 bundesweit 7,8 Mio. Menschen im Alter ab 50 Jahren an Osteoporose. Das entspricht 25,8 % der Menschen in dieser Altersgruppe. Dabei ist die Prävalenz bei Frauen deutlich höher als bei Männern (6,5 vs. 1,3 Mio. Betroffene). Ausgehend von den Ergebnissen der BoneEVA-Studie und den 2003 in Deutschland lebenden 82.532.000 Einwohnern, entspricht das einer Prävalenz der Osteoporose von 9,5 % in der gesamten Bevölkerung. In der BoneEVA-Studie erlitten 4,3 % der Osteoporose-Patienten im Jahr 2003 eine Fraktur, wobei hüftgelenksnahe (1,3 %), Handgelenks- (0,5 %) und Wirbelfrakturen (0,5 %) die häufigsten Frakturtypen darstellten. In der BoneEVA-Studie wurden Routinedaten der Jahre 2000 bis 2003 der Gmünder Ersatzkasse (ca. 1,5 Mio. Versicherte) und ergänzend Daten des Zentralinstituts für Kassenärztliche Versorgung (repräsentative Stichprobe mit ca. 600.000 Patienten des Ärztepanels Nordrhein, 2003) ausgewertet. Mit dieser Stichprobe ist die Berechnung allerdings nicht repräsentativ für Deutschland. Zur näherungsweisen Bestimmung der Prävalenz der Osteoporose bei älteren Menschen in Deutschland wurden Osteoporose-Diagnosen (gemäß Diagnoseschlüssel ICD-10), Verordnung von Osteoporose-indizierten Arzneimitteln sowie allgemein Frakturen (gemäß Diagnoseschlüssel ICD-10), die nach einer alters- und geschlechtsspezifischen Gewichtung der Osteoporose zugeschrieben wurden, erfasst und die Daten für Deutschland hochgerechnet.<sup>79,80</sup>

Eine weitere Kalkulation der Osteoporoseprävalenz wurde basierend auf den ambulanten Diagnosen aus dem Jahr 2004 der Gmünder Ersatzkasse (GEK) vorgenommen: Für das Jahr 2004 standen der GEK nahezu vollständige Dateien zu den ambulanten Diagnosen zur Verfügung. Diese Daten wurden genutzt, um die Osteoporoseprävalenz zu berechnen. Hierzu wurden alle ambulanten Daten mit den Ziffern M80 bis M82 (Diagnoseschlüssel ICD-10) berücksichtigt. Frauen, die im Jahr 2004 die ambulante Diagnose erhielten, wurden als Fälle identifiziert. Davon ausgehend wurde für Frauen im Alter von 40 bis 100 Jahren eine Osteoporoseprävalenz von 7,4 Prozent ermittelt.<sup>81</sup>

Damit liegt das Ergebnis unter der Kalkulation der Prävalenz in der BoneEVA-Studie. Die Ergebnisse der BoneEVA-Studie und der Analyse der GEK beruht auf Versorgungsdaten, daher kann es zu einer Unterschätzung der Prävalenz durch nicht erkannte und nicht therapierte Osteoporose-Patienten kommen. Allerdings können Fehldiagnosen auch zu einer Überschätzung der Prävalenz führen.

Aus dem ersten deutschen telefonischen Gesundheitssurvey des Jahres 2003 (GS-Tel03) bei einer repräsentativen Stichprobe der Bevölkerung liegen Informationen zur Prävalenz der Osteoporose von postmenopausalen Frauen ab 45 Jahren vor (2.330 ausgewertete Interviews). Es wurde eine Lebenszeitprävalenz der ärztlich diagnostizierten Osteoporose bei Frauen in Höhe von 14,2 % und für osteoporosebedingte Knochenbrüche in Höhe von 2 % ermittelt. Für

die manifeste Osteoporose wird von einer methodisch bedingten Unterrepräsentierung in der Studie ausgegangen, da lediglich in Privathaushalten und nicht in Krankenhäusern und Pflege- bzw. Altenheimen die Befragung durchgeführt wurde und Frauen ohne ärztlich diagnostizierte Osteoporose nicht nach Fragilitätsfrakturen gefragt wurden.<sup>82</sup>

Im Rahmen der OPUS-Studie<sup>83</sup> wurde die Prävalenz der Osteoporose gemäß WHO-Kriterien (erniedrigte Knochendichte, s.o.) populationsbasiert auch in zwei deutschen Studienzentren bei etwa 1.000 Frauen im Alter von 55-79 Jahren ermittelt. Es wurde ein altersassoziierter Anstieg der Prävalenz von 7 bis 19 % festgestellt.<sup>84</sup>

Die verlässlichsten Daten zur Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen wurden basierend auf einer bevölkerungsbezogenen Röntgen-Reihenuntersuchung (für Deutschland zwischen 1993 und 1996) im Rahmen der Europäischen Vertebraalen Osteoporose Studie (EVOS) und ihrer Längsschnittfortsetzung, der Europäischen Prospektiven Osteoporose Studie (EPOS), erfasst.<sup>85</sup> In der Studie wurden Röntgenbilder der Brust- und Lendenwirbelsäule standardisiert angefertigt und beurteilt. Acht deutsche Städte waren mit einer nach Alter und Geschlecht geschichteten Zufallsstichprobe (Melderegister) der über 50- bis 79-jährigen Bevölkerung an dieser Studie beteiligt.<sup>86</sup> In Deutschland wurden im Rahmen der EPOS-Studie insgesamt 1.916 Frauen und 2.064 Männer (mittleres Alter 63,3 Jahre) untersucht. Nach Auswertung der morphometrischen Vermessung der Wirbelkörper (gemäß McCloskey-Methode) liegt die altersstandardisierte Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen der deutschen Bevölkerung zwischen 50 und 79 Jahren für Männer bei  $10,2 \pm 2,0$  % und für Frauen bei  $10,5 \pm 2,7$  %.<sup>87</sup> Die gesamteuropäischen Daten weisen eine altersstandardisierte Prävalenz von 12 % für Wirbelkörperfrakturen aus. Zwischen den Geschlechtern bestand kein signifikanter Unterschied. Die Prävalenz der Wirbelkörperfrakturen steigt mit dem Alter an, bei Frauen stärker als bei Männern.<sup>85</sup> Eine an die EPOS-Studie anschließende quantitative und qualitativ-differenzialdiagnostische Aufarbeitung der Röntgenbilder eines deutschen Studienzentrums ergab, dass bei 7,6 % der Frauen und 4,9 % der Männer mindestens eine osteoporotische Wirbelkörperfraktur vorlag.<sup>76</sup> Zur konservativeren Kalkulation lässt sich auch die Annahme von Gowin und Kollegen heranziehen, wonach bei lediglich 40-45 % der festgestellten Wirbelkörperdeformationen von einer osteoporotischen Fraktur auszugehen ist.<sup>88</sup> Basierend auf den Ergebnissen der EVOS-Studie ist danach eine Prävalenz der osteoporosebedingten Wirbelkörperfraktur von 4 % bei der älteren Bevölkerung anzusetzen.<sup>87</sup>

Ausgehend von einer späteren Analyse der Daten der EPOS-Studie wurde die Inzidenz der osteoporosebedingten Wirbelkörperfrakturen in Westeuropa bestimmt. Für Frauen und Männer zwischen 59 und 79 Jahren wurde eine altersstandardisierte Inzidenz von 12,1/1.000 Patientenjahre bzw. 6,8/1.000 Patientenjahre ermittelt.<sup>86</sup>

Eine Kalkulation zur Inzidenz von Oberschenkelhalsfrakturen in Deutschland beruht auf einer Sekundäranalyse der Daten der Gmünder Ersatzkasse aus dem Jahr 2004: Gemäß einer

Hochrechnung ausgehend von proximalen Femurfrakturen, die stationäre Aufenthalte erforderlich machten (ICD-10: S72.0 - S72.2), rechnet man für Deutschland im Jahr 2004 mit 101.000 Menschen mit mindestens einer proximalen Femurfraktur. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 1,2 pro 1.000 Einwohner. Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern liegt bei 4,1:1. Die Inzidenzrate der proximalen Femurfraktur steigt für beide Geschlechter exponentiell mit dem Alter.<sup>89</sup>

#### 2.7.4 Therapie

Gemäß der DVO-Leitlinie (S3-Leitlinie) „Osteoporose nach der Menopause und im Alter“ soll die Osteoporose von postmenopausalen Frauen und von Männern ab dem 60. Lebensjahr therapiert werden, wenn eine Wirbelkörperfraktur sowie ein per DXA gemessener T-Wert unter -2,0 vorliegt, oder ein T-Wert (altersabhängig zwischen -2,0 und -4,0) gemessen wurde, der im Mittel mit einem 30-prozentigen Frakturrisiko (für Wirbelkörper- und proximale Femurfrakturen) in 10 Jahren assoziiert ist.<sup>76</sup>

Zur Behandlung der Osteoporose sollten laut Leitlinie zunächst Basismaßnahmen zur Osteoporose- und Frakturprophylaxe ergriffen werden. Dazu gehören:

- ein körperlich aktiver Lebensstil zur Verbesserung der Koordination, Muskelkraft und eine Sturzprophylaxe,
- angemessene calciumreiche Ernährung (1.200-1.500 mg) und ein adäquater Lebensstil (ausreichende Sonnenlichtexposition, kein Nikotin) und
- Verzicht bzw. individuelle Anpassung sturz- und osteoporosefördernder Medikamente (Antiepileptika, Glucocorticoide, L-Thyroxin-Therapie).

Zum Ausgleich einer Mangelversorgung bei Osteoporose werden als Basistherapie Calcium- und Vitamin-D-Präparate substituiert. Diese sind bei einer manifesten Osteoporose auch zu Lasten der GKV zu verordnen (Ausnahmeliste nach §34 Abs.1 SGB V). Die Calciumzufuhr sollte pro Tag bei 1.000 mg für Erwachsene mittleren Alters bzw. 1.500 mg für Menschen über 65 Jahren liegen.<sup>73</sup> Zusätzlich sollten bei nicht ausreichender Sonnenlichtexposition 400-1.200 Einheiten Vitamin D3 substituiert werden.

Darüber hinaus ist gemäß Leitlinie beim Vorliegen von Wirbelfrakturen bzw. einem deutlich erhöhten Frakturrisiko (geschätztes 10-Jahresrisiko für Wirbelkörper- und proximale Femurfrakturen  $\geq 30\%$ ) eine spezifische medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten (Alendronat, Ibandronat und Risedronat), Raloxifen, Strontiumranelat, Östrogenen oder Teriparatid indiziert. Osteoporosetherapeutika der zweiten Wahl, aufgrund des Wirksamkeitsnachweises mit einem geringeren Evidenzgrad, sind Alfacalcidol, Calcitonin, Etidronat (Bisphosphonat 2.Wahl), Fluoride und Nandrolondecanoat.

Die altersbedingte Osteoporose ist eine chronische Erkrankung. Die derzeitigen Behandlungskonzepte reichen von einer Therapie mit vorübergehenden Therapiepausen bis hin zu einer Dauertherapie. Generell sollte die Therapiedauer mindestens 3-5 Jahre betragen, danach sollte die Erkrankung erneut evaluiert werden.<sup>76</sup> Oberstes Ziel jeder therapeutischen Intervention ist die Vermeidung erstmaliger (Primärprävention) sowie weiterer osteoporotischer Frakturen (Sekundärprävention).<sup>90</sup>

### 2.7.5 Ergebnis

Zur Ermittlung der Versorgungssituation im Rahmen der Osteoporosetherapie wurden die in der Insight-Datenbank erfassten (auf GKV-Verordnung in Apotheken abgegeben) Osteoporosetherapeutika ausgewertet.

Vorwiegend handelt es sich dabei um Wirkstoffe der Indikationsgruppe „Mittel zur Behandlung von Knochenkrankheiten“ (ATC-Code M05B). Diese Wirkstoffe werden vor allem zur Behandlung der Osteoporose, seltener bei Knochenmetastasen eingesetzt. In erster Linie sind dies die Bisphosphonate (ATC-Code M05BA), derzeit sind Alendron-, Etidron-, Ibandron- und Risedronsäure in Deutschland zur Osteoporosetherapie zugelassen. Darüber hinaus ist aus der Indikationsgruppe „M05B“ noch Strontiumranelat (ATC-Code M05BX03) zur Osteoporosetherapie zugelassen.

Weitere zur Osteoporosetherapie zugelassene und in der DVO-Leitlinie empfohlene Wirkstoffe sind Alfacalcidol (ATC-Code A11CC03), Calcitonin (ATC-Code H05BA01, Nebenschilddrüsen-Antagonisten), Fluoride (ATC-Code A12CD), Nandrolon (ATC-Code A14AB01, Estren-Derivat), Raloxifen (ATC-Code G03XC, selektiver Östrogenrezeptor-Modulator) und Teriparatid (ATC-Code H05AA02). Die Kombinationstherapie mit Östrogenen und Gestagenen wird bei postmenopausalen Frauen, aufgrund eines negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses (unter anderem erhöhtes Risiko eines Mammakarzinoms), nur ausnahmsweise zur Frakturprophylaxe empfohlen. Zudem haben Östrogene keine Zulassung zur Therapie der Osteoporose.<sup>76</sup> Diese Therapie wird daher in der Kalkulation nicht berücksichtigt. Einige Wirkstoffe bzw. Arzneimittel werden nicht ausschließlich zur Osteoporosetherapie eingesetzt, sondern sind auch zur Behandlung anderer Erkrankungen zugelassen (z.B. Ibandron-, Risedronsäure bei Knochenmetastasen; Etidronat und Calcitonin bei Morbus Paget bzw. Hyperkalzämie; Alfacalcidol auch bei Osteomalazie oder renaler Osteodystrophie). Generell wurden in der Kalkulation nur Arzneimittel bzw. Wirkstoffe, die in Deutschland auch zur Therapie der Osteoporose zugelassen sind, berücksichtigt. Zusätzlich berücksichtigt wurde auch ein neu zur Therapie der Osteoporose zugelassenes Arzneimittel mit Parathyroidhormon (ATC-Code H05AA03), obwohl es noch nicht in der aktuellen DVO-Leitlinie erwähnt wird.

Für die berücksichtigten Arzneimittel wurde anhand der in der Insight-Datenbank erfassten Gesamtzahlen der Apothekenabgabemengen auf GKV-Verordnung und der jeweiligen

Tagestherapiedosen (=DDD gemäß ATC-Index) die Anzahl der leitliniengerecht therapierten Patienten kalkuliert (vgl. Methode, S. 6).

**Tabelle 14: Leitliniengerecht therapierte Osteoporosepatienten**

Wirkstoffe	Leitlinie	DDD	abgegebene DDDs	Therapiejahre
Alendronsäure	1. Wahl	10 mg	91.044.366	249.437
Alendronsäure + Colecalciferol	1. Wahl	10 mg	6.972.056	19.102
Ibandronsäure	1. Wahl	5 mg oral / 33 µg parenteral	4.713.123	12.913
Risedronsäure	1. Wahl	5 mg	30.849.490	84.519
Risedronsäure + Calciumcarbonat	1. Wahl	5 mg	18.769.660	51.424
Strontium Ranelat (Ranelinsäure)	1. Wahl	2 g	4.692.632	12.857
Raloxifen	1. Wahl	60 mg / 56 mg	12.284.188	33.655
Teriparatid	1. Wahl	20 µg s.c.	1.333.763	3.654
Etidronsäure	2. Wahl	62,2 mg	1.571.979	4.307
Etidronsäure + Calciumcarbonat	2. Wahl	62,2 mg	3.460.410	9.481
Nandrolon	2. Wahl	2 mg (parenteral)	10.513	29
Calcitonin	2. Wahl	200 I.E. nasal / 100 I.E. parenteral	591.071	1.619
Fluoride	2. Wahl	40 mg NaF	3.926.200	10.757
Alfacalcidol	2. Wahl	1 µg oral / parenteral	9.567.695	26.213
Parathyroidhormon	o. A.	100 µg	4.984	14
<b>Gesamt</b>			<b>189.792.192</b>	<b>519.978</b>

Die Versorgung der GKV-Versicherten mit den verschiedenen Wirkstoffen zur spezifischen Osteoporosetherapie wird unter Angabe der jeweils zugrunde gelegten DDD in Tabelle 14 aufgeführt.

Gemäß der Kalkulation wird mit Osteoporosetherapeutika, die auf GKV-Verordnung abgegeben wurden, eine leitliniengerechte spezifische Osteoporose-Arzneimitteltherapie von insgesamt 519.978 Patienten über ein Jahr abgedeckt. Die Abgabedaten zeigen, dass etwa 90 % der Osteoporosetherapien mit primär von der DVO-Leitlinie empfohlenen Wirkstoffen bzw. 83 % mit Bisphosphonaten erfolgen (s. Tabelle 15).

**Tabelle 15: Anteile verschiedener Therapieregime in der Kalkulation der leitliniengerecht therapierten Osteoporosepatienten [Mehrfachnennungen]**

GKV-Verordnungen zw. Nov. 2005 und Okt. 2006	Patienten (äquivalent) insgesamt	prozentualer Anteil
Osteoporosetherapie über 1 Jahr	519.978	100,0
- Osteoporosetherapie 1. Wahl (Leitlinie)	467.560	89,9
- Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten	431.181	82,9
- Osteoporosetherapie 2. Wahl (Leitlinie)	52.405	10,1

Wird von der konservativen Kalkulation zur Prävalenz der manifesten Osteoporose bzw. der osteoporosebedingten Wirbelkörperfraktur (basierend auf der EVOS-Studie, s.o.) in Höhe von 4 % in der älteren deutschen Bevölkerung ausgegangen, entspricht das etwa 1,05 Mio. GKV-Patienten mit einer manifesten Osteoporose, die einer spezifischen Osteoporosetherapie bedürfen (Berechnung\*). Somit ist davon auszugehen, dass 49 % der GKV-Patienten mit einer

manifesten Osteoporose mit spezifischen Osteoporosetherapeutika versorgt werden. Dabei werden in dieser Kalkulation Osteoporose-Patienten mit einem hohen Frakturrisikopotenzial ohne vorliegende Wirbelkörperfrakturen, die gemäß Leitlinie auch einer spezifischen Osteoporosetherapie bedürfen, nicht berücksichtigt, sodass der tatsächliche Grad der Unterversorgung mit spezifischen Osteoporosetherapeutika deutlich höher liegen dürfte.

### *2.7.6 Diskussion und Limitation*

Die Osteoporose gilt weltweit als eine der großen Volkskrankheiten. In den nächsten 30-50 Jahren wird aufgrund der demographischen Bevölkerungsentwicklung mit einer Verdopplung der osteoporotisch bedingten Frakturen gerechnet.<sup>91,92</sup> Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde die Osteoporose in die Liste der weltweit zehn bedeutendsten Erkrankungen aufgenommen, sowohl was die Krankheitsfolgen als auch die Behandlungskosten betrifft.<sup>75</sup> Osteoporotische Frakturen führen nicht nur zu irreversiblen Einbußen an Lebensqualität und zu Behinderung,<sup>82</sup> sondern verursachen auch beachtliche Folgekosten, insbesondere bei Schenkelhalsfrakturen.<sup>89,93</sup> 50 % der Patienten, die eine hüftgelenksnahe Fraktur überleben, sind auf Pflege angewiesen.<sup>94</sup> Die Osteoporose verursachte 2003 in Deutschland direkte Kosten in Höhe von 5,4 Mrd. Euro und gehört damit zu den "teueren" Volkskrankheiten.<sup>80</sup> Diese Folgekosten könnten durch höhere Aufwendungen in Diagnose und Therapie deutlich reduziert werden.<sup>89,95,96,97</sup> Entsprechend nennt der Sachverständigenrat die Osteoporose als eine epidemiologisch bedeutsame Erkrankung, die auch im fortgeschrittenen Erwachsenenalter große präventive Potenziale aufweist.<sup>98</sup>

In der vorliegenden Kalkulation zur Unterversorgung mit spezifischen Osteoporosetherapeutika sind folgende Limitationen zu berücksichtigen: Die auf Apothekenabgabedaten basierende Kalkulation berücksichtigt auch Arzneimittel, die neben der Osteoporose auch für andere Indikationen zugelassen sind. Dadurch wird die Versorgungslage mit Osteoporosetherapeutika überschätzt.

Östrogene wurden in der Kalkulation nicht berücksichtigt, da sie aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses nur ausnahmsweise zur Therapie der Osteoporose eingesetzt werden sollen (s.o.). Die Versorgungslage zur Osteoporose wird durch die Vernachlässigung der Östrogene etwas unterschätzt. Allerdings wird im Arzneimittel-Atlas 2006<sup>45</sup> aufgezeigt, dass dieses Regime der spezifischen Osteoporosetherapie zunehmend durch Bisphosphonate ersetzt wird. Nicht abgeschätzt werden kann anhand der vorliegenden Daten, inwieweit eine mangelnde Compliance der Patienten zu einer geringeren Versorgung führte. Anhand der Datenbasis kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob Patienten eine ausreichend dosierte Therapie erhielten bzw. über welchen Zeitraum therapiert wurde.

Bei der Gesamteinschätzung der Versorgung von Patienten mit Osteoporose muss allerdings auch berücksichtigt werden, dass die genannten Lebensstil-Faktoren möglicherweise

\*Bevölkerung ab 50 Jahren=30.822.511x GKV-Anteil=0,855 ≈ 26.353.246 GKV-Patienten ab 50 Jahren; Stand Dezember 2005<sup>1</sup>

eine medikamentöse Therapie überflüssig machen oder eine Dosisreduktion ermöglichen können. Außerdem konnte gezeigt werden, dass bei sturzgefährdeten Osteoporose-Patienten der Einsatz von leicht handhabbaren Hüftprotektoren die Frakturgefahr signifikant vermindert.<sup>99</sup> Die medikamentöse Therapie muss also im Zusammenhang mit allen anderen Faktoren gesehen werden, die das Leben der gefährdeten Personengruppe prägen.

Laut Arzneimittel-Atlas 2006<sup>45</sup> lag 2005 der Verbrauch in der Indikationsgruppe M05 „Mittel zur Behandlung von Knochenkrankheiten“ bei 155 Mio. DDD. In den letzten Jahren ist in dieser Indikationsgruppe eine erhebliche Zunahme des Verbrauchs zu verzeichnen (2004 vs. 2005: 17,4 % Zuwachs). Dies wird zum einen durch einen vermehrten Therapieregimewechsel von einer Östrogentherapie (seit 2004 Rückgang um etwa ein Viertel) zu Bisphosphonaten, zum anderen auch auf eine zunehmende Kompensation der Unterversorgung in dieser Indikation zurückgeführt.<sup>45</sup> Dabei dominieren in der Indikationsgruppe M05 die Bisphosphonate mit einem Verordnungsanteil von 98,4 %. Die übrigen Verordnungen entfallen vorwiegend auf Strontiumranelat; die sonst noch verordneten Wirkstoffe sind mengenmäßig zu vernachlässigen. Der Umsatz in der Indikationsgruppe M05 im Jahr 2005 wird mit 362 Mio. Euro (1,4 % des Arzneimittelumsatzes) angegeben. Trotz des gestiegenen Verbrauchs wird noch ein erheblicher Behandlungsbedarf postuliert.<sup>45</sup>

Die vorliegende Kalkulation zu spezifischen Osteoporosearzneimitteln zeigt im Vergleich zum Arzneimittel-Atlas 2006 (Bezugsjahr 2005) einen um 23 % höheren Einsatz. Im Arzneimittel-Atlas 2006 werden allerdings lediglich die Bisphosphonate, die den Hauptteil der zur Therapie der Osteoporose eingesetzten Arzneimittel bilden, aber nicht alle zur spezifischen Osteoporosetherapie zugelassenen bzw. in der DVO-Leitlinie empfohlenen Wirkstoffe berücksichtigt. Der direkte Vergleich bei den Bisphosphonaten zeigt eine Steigerung von 1,2 %. Somit ist davon auszugehen, dass in dem Zeitraum von November 2005 bis Oktober 2006 (vgl. Datenbasis S. 6) mehr spezifische Osteoporosearzneimittel verordnet wurden als im Jahr 2005. Demnach hält der im Arzneimittel-Atlas dargestellte allgemeine Trend eines steigenden Verbrauchs bei Osteoporosetherapeutika weiter an. Ein leitliniengemäßer Versorgungsgrad wird aber bei weitem noch nicht erreicht.

Eine Untersuchung der KBV zur Arzneimittelversorgung im Jahr 2003 vergleicht die Absatzzahlen mit den zu erwartenden Zahlen bei leitliniengerechter Therapie (AKdÄ-Empfehlungen) der manifesten Osteoporose. Ausgehend von einer konservativen Schätzung von 1,9 Mio. GKV-Patienten mit manifester Osteoporose wurde eine Unterversorgung festgestellt und ein Mehrbedarf im Arzneimittelsektor in Höhe von 596 Mio. Euro ermittelt.<sup>100</sup>

Die in der KBV-Studie zugrunde gelegte Prävalenz beruht auf höheren Annahmen zur Prävalenz der osteoporotisch bedingten Wirbelkörperfrakturen. In der vorliegenden Kalkulation wurde ausgehend von der EPOS-Studie eine wesentlich niedrigere Prävalenz zugrunde gelegt (vgl. S. 42).

Die BoneEVA-Studie bildet lediglich die Versorgungsprävalenz ab, nicht diagnostizierte bzw. nicht behandelte Patienten werden nicht berücksichtigt. Dadurch wird die Prävalenz unterschätzt.

Fricke & Pirk (2004)<sup>5</sup> stellen basierend auf den Arzneimittelverbrauchsdaten (GKV) des Jahres 2002 (Arzneiverordnungs-Report 2004) und unter Annahme von 3,4 Mio. GKV-Versicherten mit Osteoporose fest, dass 78 % dieser Osteoporosepatienten unterversorgt bleiben. Allerdings wird in der zugrunde liegenden Kalkulation nicht zwischen Patienten mit unterschiedlichem Frakturrisiko differenziert. Zudem wird nicht berücksichtigt, dass die spezifische Arzneimitteltherapie laut Leitlinie nur bei Patienten mit einem entsprechenden Risikopotenzial indiziert und die Substitutionstherapie bei Osteoporose-Patienten ohne osteoporotisch bedingte Fraktur nicht verordnungsfähig ist. Der Anteil der Selbstzahler wird aber weder in der Datenbasis erfasst noch in der Kalkulation berücksichtigt. Der Grad der Unterversorgung ist daher niedriger anzusetzen als von Fricke & Pirk<sup>5</sup> angegeben.

Das Vorliegen einer Unterversorgung mit Arzneimitteln bei der Osteoporose stützt auch eine Untersuchung zur leitliniengerechten Versorgung der Osteoporose in deutschen Orthopädenpraxen. Osteoporosepatienten bedürfen danach zu 87 % einer Therapie (37 % Volltherapie, 50 % Basistherapie) und zu 13 % keiner medikamentösen Therapie (daher konservativ = ohne Therapie).<sup>101</sup> Allerdings wird die Versorgungsprävalenz in Orthopädenpraxen einen höheren Anteil schwerwiegend Betroffener abbilden.

Bestehorn und Kollegen<sup>102</sup> stellten bei einer Analyse der Verordnungen zwischen 1999 und 2000 (Rezeptdatenanalyse, MediPlus-Datenbank des IMSHealth) und der Kalkulation einer leitliniengerechten Versorgung (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Osteoporose, DAGO) ein deutliches Defizit in der primärärztlichen Versorgung von Frauen über 50 Jahren mit der Diagnose Osteoporose fest. Bei 4 % der Frauen wurde eine Osteoporose diagnostiziert. Von diesen Osteoporose-Patientinnen erhielten lediglich 11 % die empfohlene Basiskombinationstherapie.<sup>102</sup>

Alle Untersuchungen zur Versorgungssituation bei Osteoporose der letzten Jahre weisen somit auf eine deutliche Unterversorgung mit Arzneimitteln hin. Für die Unterversorgungssituation werden vielfältige Ursachen angegeben: Gemessen an den Daten zur Inzidenz der Osteoporose wird bei weniger als der Hälfte der Erkrankten die Diagnose gestellt.<sup>84</sup> Dies wird zum einen darauf zurückgeführt, dass zwei Drittel aller vertebrealen Erstfrakturen klinisch unauffällig verlaufen, zum anderen wird die Diagnostik zur Osteoporose auch durch die Budgetsituation im niedergelassenen Bereich eingeschränkt.<sup>84</sup> So deckt das Budget für Laborleistungen nicht die laut Leitlinie geforderten Untersuchungen (Differenzialdiagnose) ab, und Knochendichtemessungen dürfen erst nach Frakturen ohne nachweisbar adäquates Trauma zu Lasten der GKV erbracht werden.<sup>76,84</sup> So wurden 2004 Knochendichtemessungen nur bei einem Drittel der Patienten, denen diese diagnostische Maßnahme rechtlich zustand, als GKV-Leistung durchgeführt.<sup>76</sup>

Darüber hinaus wird auch eine leitliniengemäße Arzneimitteltherapie durch ökonomische Zwänge eingeschränkt. Mit dem Arzneimittelbudget der Orthopäden ist eine leitliniengerechte Therapie nicht leistbar und die Supplementierung von Calcium und Vitamin D ist lediglich beim Vorliegen einer manifesten Osteoporose verordnungsfähig.<sup>76,84,101</sup> Entsprechend zurückhaltend ist das Verordnungsverhalten der Ärzte.<sup>79,82,101</sup> Trotz steigender Erkrankungsprävalenz sinkt mit zunehmendem Alter die Behandlungsprävalenz.<sup>79</sup> Die Behandelten erhalten zumeist keine kontinuierliche Therapie.<sup>102</sup> Aber auch die Therapietreue in der Osteoporosetherapie ist verbesserungswürdig (hohe Abbrecherquoten).<sup>79,82</sup> Eine hohe Verschreibungsrate von Analgetika (90 %) im Vergleich zu Osteoporosetherapeutika (22 %) bei Osteoporosepatienten impliziert eine Fehlversorgung.<sup>80</sup> Zudem werden substantielle Wissensdefizite bei deutschen Orthopäden hinsichtlich Diagnose und Therapie der Osteoporose<sup>103</sup> postuliert, und Leitlinien werden nur zögerlich umgesetzt.<sup>104</sup>

Es wird deutlich, dass die Osteoporose ein versorgungsrelevantes und auch versorgungskritisches Gesundheitsproblem darstellt. Dieser Zielkonflikt zwischen Sparsamkeit und EbM-Basierung wird durch das Arzneimittelverordnungs-Wirtschaftlichkeitsgesetz (AVWG, April 2006, insbes. Bonus-Malus-Regelung) weiter verschärft.

Um diesem Problem zu begegnen, wird vom Dachverband der Osteologen gefordert, Therapiestudien zur Osteoporose insbesondere auch bei multimorbiden älteren Patienten und Kosten-Nutzen-Bewertungen (Analysen zu Kosten und Kostenersparnissen) einer medikamentösen Therapie der Osteoporose in Deutschland durchzuführen.<sup>76</sup> Hierzu sollten eine prospektive Versorgungsforschungsstudie oder ein DMP<sup>84</sup> initiiert werden.

## 2.8 Rheumatoide Arthritis

### 2.8.1 Arbeitshypothese

In der Bundesrepublik Deutschland werden Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht ausreichend medikamentös versorgt.

### 2.8.2 Indikation

Die rheumatoide Arthritis (Abkürzung: RA, synonym: chronische Polyarthritits) ist eine chronische, entzündliche Erkrankung unbekannter Ursache, die überwiegend die Gelenke betrifft, aber auch innere Organe, z. B. Blutgefäße, Lungenfell, Herzbeutel oder die Haut und Augen befallen kann.<sup>105</sup>

Die RA äußert sich nicht selten in allgemeinen Grippe-ähnlichen Symptomen.

Typische und spezifische Symptome der RA sind Schmerz, Schwellung und Steifheit der Hand-, Fingergrund- und/oder Fingermittegelenke (Synovitis) sowie der Zehengrundgelenke, die am Morgen am deutlichsten ausgeprägt sind und mindestens 60 Minuten andauern.

Selten können auch schon in der Frühphase der Erkrankung größere Gelenke betroffen sein. Die Gelenkschwellung ist als 'parallelastische' Weichteilschwellung der Gelenkkapsel zu palpieren.

Spätere Stadien führen zu einer fortschreitenden Gelenkzerstörung mit Entwicklungen von Gelenkfehlstellungen, Bewegungseinschränkungen und einer zunehmenden Behinderung.

Bei langjährigem Verlauf tritt bei 40 % der RA-Patienten eine Beteiligung der Halswirbelsäule auf, was zu Quetschungen des Rückenmarks und im schlimmsten Fall dadurch zu einer Querschnittslähmung führen kann.<sup>106</sup>

Da es keine spezifischen diagnostischen Kriterien zur Definition des Krankheitsbildes gibt, wurde vom American College of Rheumatology ein Katalog von Kriterien entwickelt, anhand derer die RA beurteilt wird (s. Tabelle 16).

**Tabelle 16: Klassifikationskriterien der RA (ACR, 1987)**

1.	Morgensteifigkeit (mind. 1 h Dauer) > 6 Wochen
2.	Arthritis in 3 oder mehr Gelenkregionen > 6 Wochen
3.	Arthritis an Hand- oder Fingergelenken > 6 Wochen
4.	Symmetrische Arthritis > 6 Wochen
5.	Rheumaknoten
6.	Positiver Rheumafaktor
7.	Charakteristische Veränderungen im Röntgenbild

Quelle: Arnett FC. et al 1987<sup>107</sup>

Die Diagnose gilt als gesichert, wenn vier oder mehr Kriterien gleichzeitig oder im Krankheitsverlauf beobachtet wurden.<sup>106</sup>

Labor- sowie Röntgenuntersuchungen gehören ebenfalls zur Diagnostik der RA, die allerdings stets in Zusammenhang mit dem aktuellen Beschwerdebild bewertet werden müssen.

In Ermangelung konkreter und spezifischer Laborbefunde, die allein die Diagnose einer RA erlauben würden, soll der Nachweis der so genannten Rheumafaktoren (IgG/IgA = Antikörper gegen körpereigene Abwehrstoffe) durch serologische Hinweise gesichert werden. Dies ist allerdings problematisch, da sich zwar bei 70-80 % der RA-Patienten Rheumafaktoren erheben lassen, aber ebenso bei 5 % der nicht an RA erkrankten Bevölkerung. Die restlichen 20-30 % der RA-Patienten sind rheumafaktor-negativ.

Die Laboruntersuchung ist jedoch trotzdem von großer Bedeutung, da mit ihr und durch Gelenkflüssigkeitspunkate entzündliche von nichtentzündlichen Vorgängen abgegrenzt werden können.

Des Weiteren werden bildgebende Verfahren wie Röntgen, Sonografien, Magnetresonanztomografien oder Szintigrafien zur Darstellung der Gelenke angewandt.<sup>105</sup>

Neben der medikamentösen Firstline-Therapie werden differenzialtherapeutisch Physiotherapie, Ergotherapie, physikalische Therapie und psychologische Betreuung eingesetzt. Die Patienten erhalten je nach Schweregrad auch Anleitung zu diätetischen Maßnahmen und orthopädischem Schuhwerk.<sup>106</sup>

Der operative Eingriff in Form einer Entfernung oder Versteifung von Gelenken, aber auch der Einsatz von Strahlentherapie zur Hemmung des Zellwachstums und damit Entzündungsvorbeugung, sind ebenfalls differenzialtherapeutische Maßnahmen.

### *2.8.3 Epidemiologie*

Anhand einer Diagnose nach ACR-Klassifikation von 1987 kann davon ausgegangen werden, dass 0,5-1 % der Bevölkerung in Deutschland von einer RA betroffen ist. Frauen sind etwa zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer. Pro Jahr muss ungefähr mit etwa 20-40 Neuerkrankungen je 100.000 Männer und 34-83 je 100.000 Frauen gerechnet werden.

Der Gipfel der Neuerkrankungsrate liegt bei Frauen zwischen 55 und 64 Jahren und bei Männern im Alter zwischen 65 und 75 Jahren.<sup>106</sup>

### *2.8.4 Therapie*

Der Krankheitsverlauf der RA ist sehr unterschiedlich. Neben der häufig intermittierenden Verlaufsform (ca. 20 %) mit zwischenzeitlich vollständiger oder teilweiser Remission gibt es progrediente Verläufe (ca. 60-70 %) mit fortschreitenden funktionellen und strukturellen Schäden. Dazu unterscheidet man noch die maligne Verlaufsform (ca. 10 %), welche durch schnell verlaufende und therapeutisch schwer beeinflussbare hohe Entzündungsaktivität und

daraus resultierenden Gelenkzerstörungen, schweren Organmanifestationen und früher Invalidisierung charakterisiert ist.<sup>108</sup>

Ziele der antirheumatischen Behandlung sind Schmerzlinderung, Entzündungshemmung und Verhinderung von Funktionsverlusten und Gelenkdestruktionen.<sup>109</sup>

Die frühe Diagnose und rechtzeitige Therapie innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose sind entscheidend, um die Entwicklung von Schäden zu verhindern oder zu verlangsamen. So sollte ein Patient mit diagnostizierter RA auch eine Überweisung zum Rheumatologen erhalten, sofern die Beschwerden mehr als 6 Wochen bestehen.<sup>106</sup> Eine adäquate Therapie gelingt durch den frühen Einsatz von Arzneimitteln mit unterschiedlichem Wirkungsansatz (in Abbildung 2 beschrieben).

Basistherapeutika [auch DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs)] wie Methotrexat, Sulfasalazin, Goldsalze, Azathioprin, Ciclosporin A oder Leflunomid, Glucocorticoide sowie Tumor-Nekrose-Faktor-hemmende Substanzen (TNF- $\alpha$ -Blocker) sind die gängigen kausalwirkenden Arzneimittel im Einsatz gegen die RA.<sup>110</sup>

Analgetika, nichtsteroidale Antirheumatika und Glucocorticoide werden zur symptomatischen Behandlung eingesetzt.<sup>106</sup>

Voraussetzung für jeden Therapieansatz ist die Beachtung von Kontraindikationen und Komorbidität.

## Abbildung 2: Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis

<b>Analgetika</b> (Paracetamol, Tramadol, Tilidin/ Naloxon u.a.)
<b>Nichtsteroidale Antirheumatika</b> (nicht COX-2-selektiv, COX-2-selektiv)
<b>Glucocorticoide</b>
<b>Basistherapeutika</b> (Disease modifying antirheumatic drugs [DMARD])
- Antimalariamittel (Hydroxychloroquin, Chloroquin)
- Auranofin
- Parenterale Goldsalze
- D-Penicillamin
- Sulfasalazin
- Methotrexat
- Azathioprin
- Leflunomid
- Cyclosporin A
<b>Zytostatika</b> (Cyclophosphamid, Chlorambucil)
<b>Biologika</b>
- Anti-Tumor-Nekrose-Präparate (Etanercept, Infliximab, Adalimumab)
- Interleukin-1-Rezeptorantagonist (Anakinra)
<b>Intraartikuläre Injektionen</b>
- Kristalline Glucocorticoide
- Radiosynoviorthese (90-Yttrium, 186-Rhenium, 169-Erbium)
- Chemosynoviorthese

Insbesondere die Therapie mit Basistherapeutika und anderen kausaltherapeutischen Arzneimitteln verlangt kontinuierliche klinische und besonders labordiagnostische Untersuchungen, die auch nebenwirkungsabhängig sind.<sup>110</sup> Damit sollen Unverträglichkeiten und Unwirksamkeiten frühzeitig aufgedeckt werden.

Die Wahl des Präparats richtet sich nach der aktuellen Aktivität der Erkrankung und der wahrscheinlichen Prognose. Anhaltende Polyarthritiden, hohe Konzentration von Rheumafaktoren und ständig erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit sind neben extraartikulären Manifestationen Zeichen einer ungünstigen Prognose. In diesen Fällen ist ein rascher Therapiebeginn mit Methotrexat in einer Dosierung von 7,5-25 mg pro Woche oral oder parenteral angezeigt.<sup>109</sup>

Alternativ können initial auch Sulfasalazin, Leflunomid oder Goldpräparate eingesetzt werden.

Methotrexat besitzt nachweislich eine Dominanz in der Wirksamkeit gegenüber alternativen DMARD-Präparaten und wird in der Ersttherapie am häufigsten eingesetzt, gefolgt von Sulfasalazin.

Der kombinationstherapeutische Ansatz mit DMARDs ist im Falle der Ersttherapie der frühen RA umstritten.<sup>106</sup>

Aus den Leitlinien zur Therapie der frühen rheumatoiden Arthritis geht hervor, dass in ca. 30 % der Fälle innerhalb der ersten 24 Monate die DMARD-Therapie wegen Nebenwirkungen oder Ineffektivität modifiziert werden muss. In einem Zeitraum von ca. 6 Jahren besteht der Einsatz im Durchschnitt aus 3,3 DMARDs pro Patient, wovon etwa 55 % wegen Nebenwirkungen und 60 % wegen Ineffektivität gewechselt werden müssen.<sup>106</sup>

Einen neuen, wirksamen Pfad zur Behandlung der RA stellen die Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF)- $\alpha$ -Blocker und das Interleukin (IL)-1 dar. Die TNF- $\alpha$ -Blocker sind heute als Standardtherapie nach Methotrexat-Versagen zu betrachten.

Diese Medikamente wiesen in mehreren klinischen Studien eine hohe Wirksamkeit und ein gutes Nebenwirkungsprofil auf.

Die RABBIT-Studie<sup>111</sup> des Kompetenznetzes Rheuma hat in einem mehrjährigen Beobachtungszeitraum die Langzeitwirksamkeit, Nebenwirkungen, Langzeitfolgen und Alltagstauglichkeit der Biologika getestet. RABBIT (Rheumatoide Arthritis – Beobachtung der biologischen Therapie) ist eine prospektive Kohortenlangzeitstudie, die die Behandlung von Rheumapatienten mit konventioneller DMARD-Therapie und mit Biologika vergleicht. Zwischen 2001 und 2003 haben 1.083 Patienten zwischen 18 und 75 Jahren teilgenommen, die die Kriterien des American College of Rheumatology für rheumatoide Arthritis erfüllt haben. Davon wurden 818 Patienten mit Biologika behandelt und 265 mit DMARD-Therapie. Speziell für die TNF- $\alpha$ -Blocker Infliximab, Etanercept und Adalimumab unter den Biologika konnten überzeugende Ergebnisse hinsichtlich des Rückgangs klinischer Symptome und funktioneller Einschränkungen und Abhängigkeit ermittelt werden. Die Studie entspricht dem Evidenzgrad IIb und hat aufgrund der großen Patientenzahl eine hohe Aussagekraft.<sup>111</sup>

Die hohen Therapiekosten von der Biologika von 15.000-20.000 Euro pro Jahr (Methotrexat ca. 200 Euro pro Jahr je nach Dosierung<sup>112</sup>) führen jedoch zu geringeren Verschreibungszahlen.<sup>113</sup>

### 2.8.5 Ergebnis

In den folgenden Berechnungen wird von einer Prävalenzrate von 0,5 % ausgegangen, die sich auf alle Bundesbürger und damit sowohl auf die gesetzlich als auch auf die privat Versicherten bezieht. Mit Stand vom 01.07.2006 waren laut dem Bundesministerium für Gesundheit 70.298.156 Bundesbürger gesetzlich krankenversichert.<sup>1</sup>

Entsprechend wird davon ausgegangen, dass etwa 351.500 gesetzlich Versicherte von einer RA betroffen sind.

Die Daten zur Berechnung der über ein Jahr verordneten Wirkstoffmengen sind der Insight-Datenbank und Angaben über DDD sind dem amtlichen ATC-Index entnommen worden.

**Tabelle 17: Abgegebene DDDs für Basistherapeutika**

Wirkstoff	leitliniengerechte DDD	ATC-Code	abgegebene DDDs	Therapiejahre
First-line-Therapie				
Methotrexat	10 mg (wöchentlich) oral, parenteral	M01CX01	19.252.492	52.747
Sulfasalazin	2 g oral, rektal	M01CX02	12.390.650	33.947
<b>Gesamt</b>			<b>31.643.142</b>	<b>86.694</b>
Second-line-Therapie				
Leflunomid	20 mg oral	L04AA13	9.200.310	25.206
Auranofin	6 mg oral	M01CB03	275.900	756
Penicillamin	0,5 g oral	M01CC01	522.468	1.431
<b>Gesamt</b>			<b>9.998.678</b>	<b>27.393</b>

Dementsprechend werden 15 % der gesetzlich versicherten RA-Patienten mit Methotrexat und 10 % mit Sulfasalazin in Monotherapie behandelt.

Gemäß den Apothekenabgabezahlen werden demnach in Deutschland pro Jahr zusammengefasst nur 25 % der gesetzlich versicherten RA-Patienten mit der leitliniengerechten First-line-Therapie Methotrexat und Sulfasalazin versorgt.

Die Behandlung mit Leflunomid, Auranofin und Pencillinamin wird summarisch nur in 8 % der Fälle durchgeführt.

Dazu ist allerdings zu bemerken, dass diese Wirkstoffe nur in Kombination mit anderen DMARDs verabreicht werden.

Die Alternativtherapie zu DMARDs stellen sog. Biologika dar.

**Tabelle 18: Abgegebene DDDs für TNF- $\alpha$ -Blocker**

Wirkstoff	Leitliniengerechte DDD	ATC-Code	abgegebene DDDs	Therapiejahre
Adalimumab	2,9 mg parenteral	L04AA17	2.217.379	6075
Etanercept	7 mg parenteral	L04AA11	3.185.386	8727
Infliximab	3,75 mg parenteral	L04AA13	2.702.880	7405
<b>Gesamt</b>			<b>8.105.645</b>	<b>22.207</b>

Bei den betrachteten Biologika handelt es sich um die Anti-TNF-Präparate, mit denen zusammengefasst maximal 6 % der gesetzlich versicherten RA-Erkrankten therapiert werden konnten. Somit lassen sich mit den abgegebenen Arzneimitteln insgesamt lediglich etwa 31 % der RA-Patienten leitlinienkongruent behandeln.

### 2.8.6 Diskussion

Die Chronizität und Progression der RA führen zu einer hohen individuellen und gesellschaftlichen Krankheitslast.

Individuell ergibt sich die Krankheitslast aus Einschränkungen des Befindens durch Schmerz, verringerte Funktionsfähigkeit, Abnahme der sozialen Teilhabe durch Arbeitsunfähigkeit und vorzeitigem Ausscheiden aus dem Erwerbsleben sowie dem Verlust der physischen Unabhängigkeit, also einer generellen Minderung der Lebensqualität.

Gesellschaftliche Folgen der RA ergeben sich unter anderem aus den indirekten Kosten, die bei Produktivitätsverlust aufgrund von Arbeitsunfähigkeit bzw. vorzeitigem Ausscheiden aus dem Erwerbsleben anfallen.<sup>114</sup>

Für die vorliegende Betrachtung hinsichtlich der Versorgungslage der RA sind folgende Limitierungen zu beachten: Um die Versorgungssituation bezüglich der leitliniengerechten Initialtherapie deutlich anzeigen zu können, sind in die Berechnung Wirkstoffe eingegangen, die therapeutisch den ersten Ansatz darstellen. Betrachtet wurden die Wirkstoffe Methotrexat und Sulfasalazin mit dem ATC-Code M01CX für spezifische Antirheumatika.

Leflunomid, Auranofin und Pecillamin sind berechnet worden, um den Anteil des Einsatzes dieser Wirkstoffe anzuzeigen, müssen aber differenziert angesprochen werden, da sie erst nach individueller Unverträglichkeit oder Ineffektivität von Methotrexat und Sulfasalazin als Kombination zur Therapie herangezogen werden.<sup>106</sup>

Die Gruppe der Biologika gilt zwar derzeit in Deutschland nur als Ersatztherapie nach unzureichender Wirkung von Methotrexat und Sulfasalazin, ist aber für die Arzneimittel der TNF- $\alpha$ -Blocker-Fraktion aufgeführt worden, um den Anteil der Anwendungen für adäquaten Ersatz der DMARDs darzustellen.

Arzneimittel zur Behandlung der symptomatischen Erscheinungen wie Analgetika, nicht-steroidale Antirheumatika und Glucocorticoide, aber auch einige Wirkstoffe aus der DMARD-Gruppe haben hier keine Berücksichtigung gefunden, da keine eindeutige Zuordnung der Verordnungen auf einzelne Indikationen möglich ist.

Eine Kombinationstherapie ist für den initialen Einsatz laut Leitlinie nicht angezeigt und daher ausgeschlossen worden.

Anhand der vorliegenden Berechnung ist für die leitliniengerechte Kausaltherapie der RA mit Basistherapeutika und Anti-TNF- $\alpha$ -Präparaten eine starke Unterversorgung zu verzeichnen. Nur 25 % der Patienten erhalten den Goldstandard der leitliniengerechten Therapiemaßnahmen Methotrexat oder Sulfasalazin. Die tatsächliche Unterversorgung wird allerdings noch stärker ausgeprägt sein, da bei dieser Annahme nicht berücksichtigt wurde, dass Methotrexat auch bei anderen Indikationen (Zytostase, Psoriasis) Anwendung findet. Welcher genaue Prozentsatz des verabreichten Methotrexats dabei auf die Behandlung von RA entfällt, ist aufgrund identischer Darreichungsformen und ähnlicher Dosierungsschemata bei den genannten Krankheiten, basierend auf Absatzzahlen, nicht nachvollziehbar.

Bei Unverträglichkeiten oder Ineffektivität dieser Arzneimittel kann auf Kombinationen anderer Basistherapeutika oder auf eine Therapie mit Biologika ausgewichen werden.

Doch selbst bei Berücksichtigung der Second-line-Therapeutika kann anhand der vorliegenden Verordnungszahlen kein zufrieden stellendes Ergebnis ermittelt werden.

Zudem ist zu beachten, dass Biologika als Immunsuppressiva auch andere Indikationen abdecken. Dieser Sachverhalt und eine geringe Zahl von Verordnungen in dieser Gruppe lassen den Schluss zu, dass der Behandlungsbedarf der RA mit diesen Mitteln nicht ausreichend gedeckt sein kann.

Auch dem Gutachten zur Unterversorgung von Fricke & Pirk<sup>5</sup> zufolge liegt eine markante Unterversorgung der RA-Patienten vor. Demnach wurden nur 19 % der GKV-Versicherten mit der Basistherapie behandelt. Allerdings kann kein direkter Vergleich mit dem hier vorliegenden Konzept vorgenommen werden, da sich die Berechnungen jenes Gutachtens auf eine andere Prävalenzzahl beziehen, teilweise unterschiedliche Wirkstoffe betrachtet wurden, und die Daten des Arzneiverordnungs-Reports zugrunde gelegt wurden.

Die Bewertungen im Arzneimittel-Atlas 2006<sup>45</sup> lassen sich ebenfalls nicht in einen direkten Vergleich mit der hier zugrunde gelegten Berechnung setzen, da sich die Indikationen einiger betrachteter Wirkstoffgruppen überschneiden.

Der Bewertung im Arzneimittel-Atlas 2006 liegt eine berechnete Inzidenz von nur 97.000 behandlungsbedürftiger Patienten zugrunde, die einen Teil abgebrochener Therapien von ca. 30 % annimmt.

Die Abschätzung therapietreuer Patienten und der dadurch resultierende Einfluss auf die Versorgung ist jedoch kritisch zu betrachten und kann anhand der vorliegenden Daten nicht ermessen werden. In der vorliegenden Bewertung ist im Gegensatz zum Arzneimittel-Atlas 2006 ein anderer Ansatz zur Ermittlung der betrachteten Population zugrunde gelegt worden. Daher sind Abweichungen in den Ergebnissen unweigerlich.

Zudem überschneiden sich in der Bewertung des Arzneimittel-Atlas nicht-relevante Indikationen für Wirkstoffe, die auch bei der rheumatoiden Arthritis Einsatz finden. Hierdurch wurde eine größere Menge verschriebener Arzneimittel auf eine geringere Patientenzahl bezogen.

Die Defizite der Versorgung der Rheuma-Patienten begründen sich insgesamt auf verschiedene Faktoren.

Eine zu späte Überweisung der Patienten an einen Rheumatologen, aber auch die zu geringe Zahl an Fachspezialisten in Deutschland bilden den Hintergrund der Unterversorgung.

Die Qualitätssicherung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie hat ein Konzept zur Überweisungsempfehlung an einen internistischen Rheumatologen ausgearbeitet.

Demnach sollte eine Überweisung stattfinden, wenn

- nicht innerhalb von 6 Wochen eine sichere Zuordnung der Symptome zu einer erkrankten Struktur gelingt;
- keine sichere Einordnung in ein definiertes Krankheitsbild möglich ist;
- trotz gesicherter Diagnose die Prognose schlecht ist, Therapieaufwand und -risiko hoch sind, Begutachtungsprobleme bestehen sowie die Notwendigkeit zur speziellen Schulung der PatientInnen dringend gegeben ist.<sup>108</sup>

Eine schnelle Diagnose, welche zur rechtzeitigen Behandlung der RA notwendig wäre, ist nur in seltenen Fällen möglich, da sie einen hohen rheumatologischen Kenntnis- und Erfahrungsstand voraussetzt. Die fachspezifische Ausbildung der Allgemeinmediziner ist auf diesem Gebiet nicht zufrieden stellend.

Ausgehend von einem Förderprogramm des Bundesministeriums für Gesundheit haben sich im Zeitraum 1993 bis 1999 unabhängige Rheumatologen und Rheumazentren deutschlandweit dem Ziel angenommen, das Versorgungsgeschehen und den Erfolg der Maßnahmen zur Rheumatherapie auf Bevölkerungsebene zu erfassen (Kerndokumentation der Rheumazentren). Der Informationsstand erstreckte sich über unterschiedliche Fragestellungen in der Versorgungsleistung. Hier konnten Unterschiede im Diagnose- und Therapieverhalten zwischen Hausärzten/Allgemeinmediziner und Rheumatologen nachgewiesen werden. Während Rheumatologen z.B. Patienten mit früher (Krankheitsdauer < 2 Jahre) rheumatoider Arthritis in 70 % mit so genannten Basistherapeutika behandeln (z.B. Methotrexat, Sulfasalazin oder Antimalariamittel), die die Krankheit unterdrücken und die Gelenkzerstörung bremsen können, beginnen Hausärzte eine solche Therapie nur in 13 % der Fälle.

Die Hausärzte zur früheren Zuweisung zur rheumatologischen Mitbetreuung zu motivieren, ist ein erklärtes Ziel der Fortbildungs- und Aufklärungsarbeit der Rheumazentren.

Nach Daten der Kerndokumentation hatten jedoch von den Neuvorstellungen im Jahr 2003 38 % innerhalb der ersten 3 Monate und 51 % innerhalb der ersten 6 Monate nach Erkrankungsbeginn erstmalig Kontakt zu einem Rheumatologen. Nur etwa 66 % werden innerhalb des ersten Jahres beim Rheumatologen vorstellig.

Die mittlere Zeitspanne bis zum ersten Rheumatologenkontakt beträgt laut den Daten der Kerndokumentation 1,1 Jahre.<sup>115</sup>

Neben der Schwierigkeit der zügigen Überweisung zum Rheumatologen steht das Problem der zu geringen Anzahl unabhängiger Rheumatologen und Rheumazentren in Deutschland. Der Arbeitskreis Ambulante Versorgung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie nennt einen Schlüssel zwischen 1:300.000 und 1:500.000 internistischen Rheumatologen mit Unterschieden je nach Bundesland.<sup>116</sup>

Zudem gibt es derzeit in Deutschland nur 25 Rheumazentren, die meist an Universitäten angegliedert sind. Dies bedeutet für viele Patienten eine lange Wartezeit bis zu einer Vorstellung und dann oft einen langen Anfahrtsweg. Aus diesen Gründen kommen sie als erste Anlaufstelle für die meisten Patienten nicht in Betracht.<sup>117</sup>

Mit Hilfe der Kerndokumentation wurden ebenfalls Versorgungsunterschiede in der Verwendung von Biologika festgestellt. So werden jüngere Patienten, im Gegensatz zu Älteren, bei vergleichbarer Krankheitsaktivität signifikant häufiger mit Biologika behandelt. Männer erhielten tendenziell mehr entsprechende Medikamente als Frauen, und es ließen sich sogar Unterschiede in Abhängigkeit vom Bildungsstand und der sozialen Schicht finden. Angestellte, Beamte oder Selbständige hatten eine dreifach höhere Chance auf Biologika als diejenigen Patienten, die als arbeitsrechtliche Stellung „Arbeiter“ angaben.<sup>115</sup>

Im Falle der RA wird deutlich, dass sie eine Indikation mit massivem Versorgungsbedarf darstellt.

Es bestehen substantielle Wissensdefizite bei Allgemeinmedizinern hinsichtlich leitliniengerechter Diagnostik und Therapie. Dies führt zu einem geringen Anteil leitliniengerecht diagnostizierter und therapierter RA-Fälle. Die Unterrepräsentanz von Rheumatologen in Deutschland ist wohl das größte Problem der Versorgung.

Ansätze wie die der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie mit der Kerndokumentation haben geholfen, die Hintergründe der Versorgungsprobleme zu fundieren und zu verdeutlichen. Eine Aufklärung der Patienten über spezifische und unspezifische Symptome der RA und den dringenden Handlungsbedarf sowie eine verstärkte Verbreitung von Ausbildung und Fortbildung der Ärzte weisen den richtigen Weg zu einer adäquaten Behandlung der RA.

## **2.9 Schilddrüsenkarzinom**

### *2.9.1 Arbeitshypothese*

Es herrscht eine Unterversorgung mit dem Diagnostikum Thyrotropin in der Nachsorge von Patienten mit jodspeichernden Schilddrüsenkarzinomen nach Thyreoidektomie (Schilddrüsen-Entfernung).

### *2.9.2 Indikation*

Die Schilddrüse regelt mit Hilfe der Hormone T3 (Trijodthyronin) und T4 (Thyroxin) das Stoffwechselgeschehen im Körper. Funktions- und Strukturveränderungen der Schilddrüse haben einen ausschlaggebenden Einfluss auf den gesamten menschlichen Körper.<sup>118</sup>

Beim Schilddrüsenkarzinom bildet sich ein maligne entarteter Knoten in der Schilddrüse. Dieser kann häufig getastet werden und ist evtl. als Verdickung des Halses sichtbar (meist ein oder mehrere schmerzlose Strumaknoten). Eine Unterscheidung von den weitaus häufigeren gutartigen Knoten („Kropf“) kann nur durch eine Biopsie getroffen werden. Weitere unspezifische Anzeichen eines Schilddrüsenkarzinoms können Schluckbeschwerden, Heiserkeit und Rekurrensparese sein. Je nach Ätiologie des Tumors (histologischer Subtyp) kann zwischen differenzierten Karzinomen (papilläre und follikuläre Karzinome), undifferenzierten und medullären Karzinomen unterschieden werden. Das follikuläre Karzinom metastasiert überwiegend hämatogen, das papilläre Karzinom hauptsächlich lymphogen.<sup>119</sup> Beim medullären Karzinom besteht durch hormonelle Einflüsse die Möglichkeit, dass zusätzlich Durchfälle sowie Tachykardien, hypertensive Krisen, Phäochromozytome und ein primärer Hyperparathyreoidismus auftreten.<sup>120</sup>

Eindeutige Ursachen für die Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen sind nicht bekannt. Risikofaktoren wie eine genetische Disposition (beim medullären Karzinom) und Umwelteinflüsse (beispielsweise regionale Schwankungen im natürlichen Jodvorkommen) spielen eine Rolle.<sup>118</sup>

Der Verdacht eines Schilddrüsenkarzinoms bedarf einer eindeutigen diagnostischen Abklärung.

### *2.9.3 Epidemiologie*

Das Robert-Koch-Institut gab für das Jahr 2002 eine Inzidenz von insgesamt 4.100 Neuerkrankungen an. Diese Inzidenz wurde anhand der Inzidenzdaten der Krebsregister der einzelnen Bundesländer, die alle Krebserkrankungen ihrer Region annähernd vollzählig erfassen, ermittelt.<sup>121</sup> Da die Inzidenz in den letzten Jahren relativ konstant geblieben ist,<sup>121</sup> können für 2006 ähnliche Daten angenommen werden. Hinsichtlich der Prävalenzdaten liegen unterschiedliche Angaben vor. Die Leitlinie des Tumorzentrums Heidelberg/Mannheim gibt an,

dass die Prävalenz in einem Strumaendemiegebiet für Struma bei 20-30 % liegt, wobei es sich bei etwas unter 1 % der Strumen um einen maligne entarteten Knoten handelt.<sup>122</sup> Differenzierte Karzinome machen 80-90 % aller Schilddrüsenkarzinome aus. Medulläre Karzinome kommen in ungefähr 5 % und undifferenzierte Karzinome in ungefähr 5-15 % vor.<sup>122</sup>

#### *2.9.4 Therapie/Diagnostik*

Beim Verdacht auf eine diffuse oder umschriebene Vergrößerung der Schilddrüse ist eine Sonographie indiziert. Die Schilddrüsenszintigraphie mit Technetium-Isotop (<sup>99m</sup>Tc) oder ggf. Jod-Isotop (<sup>131</sup>J) gibt Aufschluss, ob Knoten Jod speichern und hormonell aktiv sind oder nicht. Vor allem bei so genannten kalten Knoten, die kein Radionuklid speichern, sollte eine Feinnadelbiopsie vorgenommen werden, um benigne und maligne Knoten zu unterscheiden. Bei „heißen Knoten“ kann es sich um hormonproduzierende, so genannte autonome Adenome handeln. Die Differenzialdiagnose erfordert häufig Suppressions- und Stimulationstests. Jodspeichernde diffuse oder knotige Schilddrüsenvergrößerungen können chirurgisch oder mittels einer Radiojodtherapie (RJT) behandelt werden. Das Schilddrüsenkarzinom erfordert eine möglichst komplette chirurgische Entfernung mit anschließender RJT zur Ausschaltung von restlichem Schilddrüsengewebe und evtl. vorhandenen Metastasen. Ferner gelten die üblichen Regeln der Metastasensuche und des Staging. Das therapeutisch gegebene radioaktive Jod kann nach der RJT im Rahmen einer Ganzkörperszintigraphie zum Nachweis etwa vorhandener Metastasen genutzt werden. Differenzierte, jodspeichernde Schilddrüsenkarzinome weisen bei rechtzeitiger Behandlung eine sehr gute Prognose auf, im Gegensatz zu entdifferenzierten Karzinomen. Nach der Entfernung des Schilddrüsenkarzinoms muss ein Schilddrüsenhormon lebenslang oral eingenommen werden, um zum einen das fehlende Hormon zu substituieren und zum anderen das etwaige Wachstum von Metastasen durch Suppression des TSH (Thyroidea-stimulierendes Hormon) nach Möglichkeit zu verhindern.

Die leitliniengestützte Therapie richtet sich nach der Art des Schilddrüsenkarzinoms und dem vorliegenden Stadium. Die Stadien werden nach der TNM-Klassifikation eingeteilt.<sup>120</sup> Im Folgenden wird speziell auf die Diagnostik mittels Serum-Thyreoglobulintests, der Radiojodtherapie (RJT) und der Jod-131-Ganzkörperszintigraphie eingegangen, die insbesondere bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen aller TNM-Klassifikationen (Ausnahme: papilläre Karzinome der Tumorstadien pT1, N0 und M0) nach einem operativen Eingriff angewandt werden. Diese sind notwendig, um Schilddrüsenreste und differenzierte Karzinome nach einer Thyreoidektomie und/oder einer Ablation festzustellen bzw. auszuschließen.<sup>122</sup> Neben klinischer Untersuchung und Sonographie ist das wichtigste bildgebende Verfahren zur Ablationskontrolle und der Nachsorge die Radiojod-Ganzkörperszintigraphie. Daneben ist die Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin im Serum die zweite tragende Säule eines dauerhaften Nachsorgekonzeptes.

Sowohl die stationären Untersuchungen mit radioaktivem Jod als auch die ambulant durchführbare Laborbestimmung des Serum-Thyreoglobulins sind an hohe TSH-Serumspiegel des Thyroidea-stimulierenden Hormons gekoppelt. Ein hoher TSH-Spiegel ( $> 30$  mU/l) ist notwendig, um Radiojod optimal in den Schilddrüsenrestzellen aufzunehmen und Thyreoglobulin (Tg) freizusetzen. Dies kann zum einen mit Hilfe der endogenen Stimulation des TSH-Wertes erreicht werden, bei dem der Patient seine zur Suppressionstherapie benötigten Hormonpräparate und jodhaltigen Medikamente vier bis sechs Wochen vor der RJT absetzt. In diesem Zeitraum können beim Patienten infolge einer Hypothyreose Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Myxödeme, Kälteintoleranz, Schläfrigkeit bis hin zu Depressionen auftreten, die zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität führen.<sup>123</sup> Zum anderen besteht die Möglichkeit, die Hormonsuppressionstherapie fortzusetzen und mittels einer exogenen rh-TSH- (rekombinant hergestelltes humanes schilddrüsenstimulierendes Hormon)-Stimulation kurzfristig einen erhöhten TSH-Wert zu erhalten.

Gemäß den Leitlinien erfolgt eine RJT vier bis sechs Wochen nach der Thyreoidektomie. Des Weiteren erfolgt drei bis vier Monate nach der RJT sowie ein Jahr danach eine Jod-131-Ganzkörperszintigraphie, in der ebenfalls die Option zwischen einem Hormonentzug oder der Gabe von rh-TSH besteht. Während der ersten fünf Jahre nach der Thyreoidektomie erfolgt dann eine halbjährliche klinische Untersuchung. Diese beinhaltet ein Basisprogramm, bestehend aus einer klinischen Untersuchung, Bestimmung der Laborwerte sowie einer Sonographie. Darüber hinaus ist ein Thyreoglobulintest notwendig, um Schilddrüsenreste und evtl. Rezidive bei Patienten festzustellen, die nach einer Thyreoidektomie mittels Schilddrüsenhormon- Suppressionstherapie behandelt werden.

Steigt der Thyreoglobulin-Spiegel an, dienen zur Lokalisation eines Rezidivs die Jod-131-Ganzkörperszintigraphie und weitere bildgebende Verfahren wie die Sonographie und die Computertomografie.<sup>122</sup>

Über eine engmaschige Nachsorge in den ersten fünf Jahren nach der Thyreoidektomie hinaus ist eine lebenslange leitliniengerechte und am individuellen Risiko orientierte Nachsorge besonders wichtig, da nach der Primärtherapie die Möglichkeit besteht, dass Metastasen auftreten.<sup>120</sup>

### *2.9.5 Ergebnisse*

Im Folgenden wird näher auf die medikamentöse Versorgungssituation von Patienten mit differenzierten Karzinomen eingegangen, die für die Anwendung eines Serum-Thyreoglobulintests mit oder ohne RJT eine exogene Stimulation mit rh-TSH (Wirkstoff Thyrotropin alfa; ATC-Code: V04CJ01) erhalten, das zu der Indikationsgruppe der Diagnostika gehört. Thyrotropin alfa wird als Kit mit zwei Dosen, die jeweils 0,9 mg Wirkstoff enthalten, zur Herstellung einer Injektionslösung abgegeben. Zwei Tage vor einem Serum-Thyreoglobulintest,

einer RJT bzw. einer Jod-131-Ganzkörperszintigraphie werden die zwei Dosen in 24-stündigem Abstand verabreicht.<sup>124</sup>

Zur Nachsorge sind gemäß Leitlinie nach einer Thyreoidektomie im ersten Jahr drei Kontrollen und in den anschließenden vier Jahren halbjährliche Kontrollen vorgesehen. Zur Kalkulation der erforderlichen Nachsorgeuntersuchungen werden lediglich die ersten 5 Jahre der Nachsorge berücksichtigt, da nur für diesen Zeitraum genaue Angaben zur Nachsorgeintensität gegeben werden können.

Die kumulierte 5-Jahres-Inzidenz der Neuerkrankungen beim Schilddrüsenkarzinom, basierend auf den Daten des RKI, beträgt für Männer 6.410 und für Frauen 14.407.<sup>121</sup> (Quelle 130)

Unter Berücksichtigung der Verteilung der histologischen Subtypen (80-90 % differenzierte Schilddrüsenkarzinome<sup>122</sup>) ist für einen 5-Jahreszeitraum von 5.128 – 5.769 Männern und 11.526 – 12.967 Frauen mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom auszugehen, die einer spezifischen Nachsorge bedürfen.

Unter Berücksichtigung der relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 88 % für Frauen und 79 % für Männer<sup>125</sup> und einer in den 5 Jahren gleich bleibenden Sterberate, ist in Deutschland jährlich von etwa 15.400 bis 17.400 nachsorgebedürftigen Patienten aufgrund von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen auszugehen. Das entspricht jährlich 34.200 bis 38.500 Nachsorgeuntersuchungen, die gemäß Leitlinie durchzuführen sind.

Die Absatzzahlen von Thyrotropin alfa zeigen, dass in Deutschland in dem zwölfmonatigen Untersuchungszeitraum insgesamt 3.098 Thyrotropin-alfa-Kits verkauft wurden (persönliche Mitteilung, Genzyme 2007). Somit wurde bei 8 - 9 % der Patienten in der Nachsorge eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms Thyrotropin alfa eingesetzt.

Von den verkauften Thyrotropin-alfa-Kits wurden 1.980 Kits (64 %) über die niedergelassenen Apotheken abgegeben, wobei 1.454 Kits ambulant zu Lasten der GKV und 526 Kits über Privat Rezept verordnet wurden. Die übrigen 1.118 Kits (36 %) wurden an Klinikapotheken abgegeben.

Der genaue Versorgungsgrad der GKV-Patienten in der Nachsorge einer Thyreoidektomie (ca. 13.200 – 14.800, unter Annahme einer Gleichverteilung in GKV und PKV sowie 80 – 90 % differenzierten Schilddrüsenkarzinomen) mit Thyrotropin alfa kann nicht ermittelt werden, da die Abgaben aus Klinikapotheken nicht nach den Leistungsträgern differenziert werden.

Die im Verhältnis zur Mitgliederzahl deutlich geringere Anzahl an Verordnungen von Thyrotropin alfa im ambulanten Sektor zu Lasten der GKV im Vergleich zur PKV lässt aber vermuten, dass der Versorgungsgrad von GKV-Patienten mit Thyrotropin alfa noch deutlich unter 8 % liegt.

### 2.9.6 Diskussion und Limitation

Die Versorgungssituation mit dem Wirkstoff Thyrotropin alfa kann nicht unbedingt als Unterversorgung dargestellt werden, da es sich um eine von zwei Optionen zur Anwendung eines Serum-Thyreoglobulintests mit oder ohne RJT handelt. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Darstellung nur auf 5-Jahres-Inzidenzzahlen beruht und die tatsächliche Versorgung mit Thyrotropin alfa noch geringer ausfällt.

Zwar wird mit dieser Beschränkung die Gesamtzahl der Nachsorgeuntersuchungen nach Thyreoidektomie unterschätzt, stellt aber bei den gegebenen Datenquellen die bestmögliche Annäherung dar.

Gründe für die geringe Anzahl an Verschreibungen im stationären Sektor liegen u.a. darin, dass einer RJT mit der Gabe von rh-TSH bis Ende 2006 keine spezifische DRG zugeordnet werden konnte. Somit entstanden durch den Einsatz von rh-TSH Mehrkosten für die Krankenhäuser.

Seit dem 01.01.2007 existieren im G-DRG-System neue Codes speziell für die Gabe von rh-TSH bei der RJT und der Ganzkörperszintigraphie, sodass nun eine adäquate Budgetierung für die Leistungserbringer möglich ist.<sup>126</sup>

Aktuelle Studien zeigen, dass Thyrotropin alfa als vollwertige Alternative zur Schilddrüsenhormonkarenz zu bewerten ist.<sup>127</sup> Des Weiteren wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen, dass die Hormonkarenz Nebenwirkungen verursacht, die wiederum mit einer geringeren Lebensqualität einhergeht.<sup>128,129</sup> Die Folgen sind vergleichbar mit der verringerten Lebensqualität von Migräne- und Herzinsuffizienzpatienten oder Patienten mit Depressionen.<sup>130</sup> Weiterhin existieren Studien, die Vorteile hinsichtlich einer exogenen Stimulation mit rh-TSH nachgewiesen haben. So kamen Cohen et al. zum dem Ergebnis, dass die Patienten-Compliance in der Nachsorge mit dem Einsatz von rh-TSH deutlich höher ist als mit einem Hormonentzug.<sup>131</sup> Außerdem ist zu überlegen, ob der Einsatz von Thyrotropin alfa nicht nur bei multimorbiden Patienten, sondern gerade auch aus volkswirtschaftlicher Sicht aufgrund einer Aufrechterhaltung der Arbeitsfähigkeit zu favorisieren ist.<sup>132,133,134</sup> Weitere Studien heben insbesondere medizinische Vorteile von Thyrotropin alfa hervor.<sup>135,136,137</sup> Basierend auf dieser Datenlage wird auch von der European Thyroid Cancer Taskforce der Einsatz von rh-TSH empfohlen.<sup>138</sup>

Die Versorgungssituation von Thyrotropin alfa wurde in der Vergangenheit noch nicht dargestellt. Eine zukünftige Darstellung der Versorgungssituation von Thyrotropin alfa, gerade im Hinblick auf die Einbeziehung in DRGs, ist nicht nur wünschenswert, sondern auch notwendig.

## **2.10 Schizophrenie**

### **2.10.1 Arbeitshypothese**

Es herrscht eine Unterversorgung mit atypischen Neuroleptika, die für Schizophreniepatienten indiziert sind.

### **2.10.2 Indikation**

Die Schizophrenie geht für die betroffenen Patienten mit grundlegenden Veränderungen verschiedener psychischer Bereiche wie Wahrnehmung, Denken, Affektivität, Antrieb und Psychomotorik einher. Die Symptomatik ist sehr vielfältig und zeigt in den verschiedenen Phasen der Erkrankung unterschiedliche Akzentuierungen. Prinzipiell unterscheidet man zwischen der Prodromalphase, der psychotischen oder akuten Phase und der Remissionsphase. In der Prodromalphase beherrschen eher unspezifische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten das klinische Bild des Patienten. In der Akutphase wird das klinische Erscheinungsbild durch psychotische Symptome dominiert. Typische Symptome sind hierbei Wahnvorstellungen, Halluzinationen oder psychotische Ichstörungen. Nach Abklingen der Produktivsymptomatik entwickelt sich ein postremissives Erschöpfungssyndrom - die Remissionsphase, die durch depressive und negative Symptome charakterisiert ist. Nach Krankheitsbeginn kommt es unter der Behandlung meist rasch zum Abklingen der ersten psychotischen Episode. Bei etwa 20 % der Erkrankten ist damit eine volle Wiederherstellung der psychischen Gesundheit verbunden. Bei den übrigen 80 % kommt es zu einer Remission von unterschiedlicher Qualität, von Symptombefreiheit einerseits bis hin zu einem erheblichen Maß kognitiver und sozialer Behinderung andererseits. Die Krankheitsursache ist bis heute nur unzureichend aufgeklärt. Gesichert ist, dass eine genetische Disposition zur Erkrankung beiträgt. Diskutiert wird auch eine prä- oder perinatal erworbene biologische Disposition, die in Interaktion mit biopsychosozialen Einflussfaktoren zur Krankheitsmanifestation führt, das mit dem so genannten Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell erklärt wird.<sup>139,140</sup>

### **2.10.3 Epidemiologie**

Die Lebenszeitprävalenz, d.h. das Risiko einer bestimmten Person, im Laufe des Lebens mindestens einmal an Schizophrenie zu erkranken, liegt abhängig von der Enge oder Weite der Definition der Krankheitsdiagnose, aber auch von der Lebenserwartung der Bevölkerung weltweit zwischen 0,5 bis 1,6 %.<sup>140</sup> Das Kompetenznetz Schizophrenie geht davon aus, dass etwa 800.000 Bundesbürger mindestens einmal im Leben an einer Schizophrenie erkranken, erstmals meist zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr. Männer erkranken etwa 3-4 Jahre früher

als Frauen, aber das Lebenszeitrisko zwischen den Geschlechtern ist insgesamt gleich.<sup>139</sup> Die Jahresprävalenz beträgt zwischen 0,25 und 0,53 %.<sup>141</sup>

### 2.10.4 Therapie

Die Therapie hat zum Ziel, Symptomremission zu erreichen, Rezidive zu vermeiden, die psychosozialen Konsequenzen zu minimieren und das globale psychosoziale Funktionsniveau des Patienten zu steigern. Die Therapie schizophrener Patienten nach modernen Standards erfordert einen multimodalen Ansatz. Ein Grundpfeiler dieses Konzepts ist die medikamentöse Therapie mit Neuroleptika. Dies gilt für die akute psychotische Phase wie auch für die Rückfallvermeidung. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils und der überlegenen Wirksamkeit bei bestimmten Symptombereichen der Schizophrenie (z.B. negative und depressive Symptome, kognitive Störungen) sollten gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) atypische Neuroleptika eingesetzt werden.<sup>139</sup>

### 2.10.5 Ergebnisse

Tabelle 19 zeigt die im Untersuchungszeitraum zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordneten Neuroleptika:

**Tabelle 19: Abgegebene DDDs an atypischen Neuroleptika**

Wirkstoff	DDD in mg	abgegebene DDDs	Therapiejahre
<b>Atypische Neuroleptika</b>			
Amisulpirid	400	9.673.868	26.504
Aripiprazol	15	4.979.303	13.642
Clozapin	300	13.493.288	36.968
Olanzapin	10	32.070.202	87.864
Quetiapin	400	18.862.878	51.679
Risperidon	5	35.226.532	96.511
Sertindol	16	8.715	24
Ziprasidon	80	4.710.714	12.906
Zotepin	200	1.028.140	2.817
<b>gesamte atypische Neuroleptika</b>		<b>120.053.640</b>	<b>328.914</b>

Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde zufolge gehören atypische Neuroleptika zur ersten Wahl bei der medikamentösen Behandlung von Schizophrenie.<sup>139</sup> Von diesen wurden 120.053.640 DDDs im Untersuchungszeitraum verordnet. Neuroleptika werden ferner für andere Indikationen wie z.B. bei manischen Psychosen oder chronischen Schmerzzuständen eingesetzt.<sup>32</sup> Der Verordnungsanteil für schizophrene Psychosen beträgt knapp 30 % aller Neuroleptika-Verordnungen.<sup>142</sup> Glaeske und Jahnsen (2005) bestärken die Annahme, dass 30 % aller

Neuroleptika-Verordnungen der Indikation Schizophrenie zugeordnet werden können.<sup>143</sup> Demzufolge kann davon ausgegangen werden, dass rund 36 Mio. DDDs für Schizophrenie-krankte verordnet wurden.

Ausgehend von einer Jahresprävalenz von 0,25 %, gibt es in Deutschland ungefähr 176.000 gesetzlich versicherte Schizophrenie-krankte. Unter Berücksichtigung einer Remissionsrate von ca. 33 % verbleiben 118.000 Erkrankte, für die eine fortlaufende medikamentöse Therapie indiziert ist.<sup>139</sup> 36 Mio. DDDs reichen jedoch nur aus, um etwa 99.000 Patienten leitliniengerecht mit atypischen Neuroleptika zu therapieren. Das heißt, etwa 16 % der Schizophreniepatienten erhalten keine leitlinienkonforme medikamentöse Therapie mit atypischen Neuroleptika.

### *2.10.6 Diskussion und Limitationen*

Zusammenfassend kann von einer Unterversorgung von 16 % in der medikamentösen Therapie der Schizophrenie mit atypischen Neuroleptika ausgegangen werden. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass keine validen Daten zur Prävalenz vorliegen. Weiterhin ist zu bedenken, dass andere Neuroleptika nicht in die Betrachtung einbezogen wurden.

Das Gutachten von Fricke & Pirk (2004) bezifferte für das Jahr 2002 die Unterversorgung mit 50 %.<sup>142</sup> Jedoch gingen Fricke & Pirk von einer vierfach höheren Prävalenz (1 % der Bevölkerung) aus. Zudem wurden in diesem Gutachten alle Neuroleptika betrachtet.

Es sollte bei der Diskussion über die Arzneimittelversorgung in der Indikation Schizophrenie jedoch auch berücksichtigt werden, dass in der aufgezeigten Gegenüberstellung bezüglich der Neuroleptika von einer Monotherapie ausgegangen wurde, auch wenn dies in der Praxis möglicherweise nicht immer der Realität entspricht.

Eine zukünftige Anpassung der leitliniengerechten Versorgung ist nicht nur wünschenswert, sondern auch notwendig.

### 3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der abschließenden Bewertung zur Versorgungslage ausgewählter Indikationen in Deutschland .....	10
Tabelle 2: Abgegebene DDDs an Opioiden.....	15
Tabelle 3: Abgegebene DDDs an Antidementiva .....	20
Tabelle 4: Abgegebene DDDs an Antidepressiva.....	24
Tabelle 5: Markteinführung innovativer Antidepressiva .....	25
Tabelle 6: Arzneimittel und ihre Dosierung zur Therapie der Hepatitis C .....	29
Tabelle 7: Leitliniengerecht therapierte Hepatitis-C-Patienten.....	30
Tabelle 8: Klassifikation der Blutdruckbereiche .....	32
Tabelle 9: Auflistung der Hypertonieprävalenzen nach SHIP0 und RKI .....	34
Tabelle 10: Verteilung der Patienten auf die Pharmakotherapieform .....	34
Tabelle 11: Abgegebene DDDs an Antihypertensiva.....	35
Tabelle 12: Triptane und ihre Dosierung .....	39
Tabelle 13: Leitliniengerecht therapierte Migränepatienten (Triptane).....	40
Tabelle 14: Leitliniengerecht therapierte Osteoporosepatienten.....	47
Tabelle 15: Anteile verschiedener Therapieregime in der Kalkulation der leitliniengerecht therapierten Osteoporosepatienten [Mehrfachnennungen].....	47
Tabelle 16: Klassifikationskriterien der RA (ACR, 1987) .....	52
Tabelle 17: Abgegebene DDDs für Basistherapeutika .....	56
Tabelle 18: Abgegebene DDDs für TNF- $\alpha$ -Blocker.....	57
Tabelle 19: Abgegebene DDDs an atypischen Neuroleptika .....	67

## 4 Literaturverzeichnis

---

- 1 Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Bevölkerung im Jahresdurchschnitt - Zeitreihen (Jahre, Region, Alter, Geschlecht). Ad-hoc Tabelle. URL: <http://www.gbe-bund.de>
- 2 Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit - Band III: Über-, Unter- und Fehlversorgung. Jahresgutachten 2000/2001. Bonn
- 3 Swart E. Über-, Unter- oder Fehlversorgung in der stationären Versorgung –Welche Rückschlüsse lassen sich aus GKV-Routinedaten ziehen? In: Swart E, Ihle P. Routinedaten im Gesundheitswesen. Verlag Hans Huber, Hofrege AG, Bern 2005: 253-262
- 4 Schreier UM. Mehrbedarf bei leitliniengerechter Arzneimitteltherapie im ambulanten Sektor der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland am Beispiel von fünf ausgewählten Krankheitsbildern. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Dokortitels an der Hohen Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich Wilhelm Universität, Bonn, 2005
- 5 Fricke & Pirk GmbH. Gutachten „Defizite in der Arzneimittelversorgung in Deutschland“. für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., 2004, Berlin.
- 6 INSIGHT Health, Datenbank NVI (NationaleVerordnungsInformation), INSIGHT Health GmbH Co. KG, Waldems-Esch; URL: <http://insight-health.de/de/public/pdfs/nvi.pdf> [Zugriff: 20.12.2006]
- 7 DIMDI (Hrsg.). Anatomisch-therapeutische-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland 2006. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2006> [Zugriff: 20.12.2006]
- 8 Fricke U, Zawinell A. GKV-Arzneimittelindex. Anatomisch-Therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs.8 Satz 5 SGB V. WIdO, 2005
- 9 Breyer F, Zweifel P, Kifmann M. Gesundheitsökonomie, 4. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 2003
- 10 Trautner C, Dong Y, Ryll A, v. Stillfried D. Verlässlichkeit von Diagnosen niedergelassener Ärzte. in Niedersachsen. Gesundheits- und Sozialpolitik 2005;59:36-43.
- 11 AWMF online-Leitlinie Onkologie. Medikamentöse Schmerztherapie (2002), Interdisziplinäre Kurzgefasste Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin, der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie, 3. Auflage (2002)
- 12 Diemer W, Burchert H. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, Chronische Schmerzen - Kopf- und Rückenschmerzen, Tumorschmerzen; Herausgegeben vom Robert-Koch-Institut, 2002
- 13 Bonica JJ. Cancer Pain. Bonica JJ (Ed): The Management of Pain, Volume I (2<sup>nd</sup> Edition), Philadelphia, London: Lea & Elbiger 1990:400-460

- 
- 14 Heidemann E. Tumorpatienten in Deutschland: Was wissen wir über Schmerzprävalenzen. Schmerz 2004; 249-252
- 15 Gemeinsam gegen Schmerz. Eine Initiative der DGSS e.V., DGP e.V., DGK e.V., DKG e.V., KID, KSID, <http://www.tumorschmerz.de/dosierung.php>, Zugriff: 29.01.2007
- 16 Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO) Anatomisch-therapeutische Klassifikation mit Tagesdosen – Amtliche deutsche Fassung, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2006
- 17 Nationale Verordnungsinformationen, Insight-Health-Datenbank, 2006
- 18 Müller-Schwefe G. Schmerzen – mehr als ein Leitsymptom, Herausforderung des 21. Jahrhunderts. Notfallmedizin 2003;29:24 - 27
- 19 AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Demenz. Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Arzneiverordnung in der Praxis, 3. Auflage, Köln 2004.
- 20 Weyerer S. Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt (Hrsg), Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Altersdemenz, Heft 28, Berlin 2005.
- 21 Demenz: Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnose und Therapie, entwickelt durch das medizinische Wissensnetzwerk „evidence.de“ der Universität Witten/Herdecke, 05/2005 [http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinienintern/Demenz\\_Start/DemenzText/body\\_demenztext.html](http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinienintern/Demenz_Start/DemenzText/body_demenztext.html) [Zugriff am 28.01.2007].
- 22 Bickel H. Stand der Epidemiologie. In: Hallauer JF, Kurz A (Hrsg) Weißbuch Demenz. Versorgungssituation relevanter Demenzerkrankungen in Deutschland. Thieme Verlag. Stuttgart, S. 10-14.
- 23 Fratiglioni L, Launer LJ. et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurology 2000;54 Suppl 5:10-15
- 24 Hallauer J. Wirklichkeit der Pharmakotherapie bei Heimbewohnern mit Demenz - Ergebnisse einer neuen Felduntersuchung in 23 Pflegeheimen, Krankenpflege Journal 2005;43:206
- 25 Wolfson C, Wolfson DB. et al., A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. N Engl J Med 2001;344(15):1111-6.
- 26 Ruof J. et al. Diffusion of innovations: treatment of Alzheimer's disease in Germany, Health Policy 2002;60:59-66.
- 27 Schlager H. et al. Alzheimer-Patienten – Arzneimittelversorgung quo vadis? Pharmazeutische Zeitung 2001;39:3383-3387.
- 28 Althaus D. „Das Nürnberger Bündnis gegen Depression“. Ludwig-Maximilians-Universität München, Medizinische Fakultät, 2004 [http://deposit.dnb.de/cgi-bin/dokserv?idn=971437475&dok\\_var=d1&dok\\_ext=pdf&filename=971437475.pdf](http://deposit.dnb.de/cgi-bin/dokserv?idn=971437475&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=971437475.pdf)
- 29 AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Depression. Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Arzneiverordnung in der Praxis, 2. Auflage, Berlin 2006, <http://www.akdae.de/35/67-Depression-2006-2Auflage.pdf>, Zugriff am 10. Januar 2007.

- 
- 30 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Kurzversion der Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen, 2000, <http://www.dgppn.de/leitlinien/pdf/LeitlinieBd5AffektiveErkrankungen.pdf>, Zugriff am 10. Januar 2007.
- 31 Möller, H.-J, Müller WE, Volz HP. Psychopharmakotherapie. Ein Leitfaden für die Praxis. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart 2000.
- 32 Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Arzneimitteltherapie in Deutschland – Bedarf und Realität. Eine Dokumentation der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, KBV Kontext, Köln 2003.
- 33 Lin EH, Von Korff M, Katon W. et al. The role of the primary care physician in patients`adherence to antidepressant therapy. *Med Care* 1995;33(1):67-74.
- 34 Robert-Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 2006;46
- 35 Manns M, Wedemayer H. Handbuch der Hepatitis C, 1.Aufl., 2003, [www.hepatitis-c-online.de/html/hepatitis\\_C\\_hilfe\\_therapie/thema\\_hepatitis-C/symptome\\_der\\_hepatitis\\_c/symptome\\_krankheit\\_\\_c\\_themen.htm](http://www.hepatitis-c-online.de/html/hepatitis_C_hilfe_therapie/thema_hepatitis-C/symptome_der_hepatitis_c/symptome_krankheit__c_themen.htm), letzter Zugriff: 08.01.07.
- 36 Robert Koch Institut, [http://www.rki.de/cln\\_011/nn\\_225576/DE/Content/InfAZ/H/HepatitisC/Informationen\\_\\_Betroffene.html](http://www.rki.de/cln_011/nn_225576/DE/Content/InfAZ/H/HepatitisC/Informationen__Betroffene.html), Stand 2005, letzter Zugriff: 11.12.06.
- 37 Berger A. Aktuelle Perspektiven der Hepatitis-C-Infektion (Epidemiologie, Diagnostik und Therapie), *J Lab Med* 2001;25(7/8):218-222.
- 38 Schreier E, Höhne M. Hepatitis C – Epidemiologie und Prävention. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2001;44:554-561.
- 39 Zeuzem S. Standardtherapie der akuten und chronischen Hepatitis C – Leitlinie, *Gastroenterol* 2004; 42:714-719
- 40 Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Prevalence of Markers for Hepatitis A, B and C in the German Population - Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol* 2001;17:429-435
- 41 Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1215-1220
- 42 Fleig WE, Krummenerl P, Leßke J. Indikationsstellung akute/chronische Hepatitis C, *Gastroenterol* 2004;42;714-719
- 43 Kaiser S. Teil II: Therapie der Hepatitis C, *Suchtmed* 2005;3(4):229-238
- 44 DIMDI (Siebert U, Sroczynski G. Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland. Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie mit Interferon/ Peginterferon und Ribavirin, DAHTA des DIMDI band 8, HTA-Bericht 2003.
- 45 Häussler B, Höer A, Hempel E, Storz P. *Arzneimittel-Atlas 2006 – Die Entwicklung des Arzneimittelverbrauchs in der GKV*. München: Urban & Vogel, 2006

- 
- 46 Meysen T, Abholz H-H. Neuere Entwicklungen zur Indikationsstellung einer Hochdrucktherapie sowie zur Frage einer Hierarchie antihypertensiver Substanzen. New Developments Concerning the Indication to Treat Hypertension and on the Question of a Hierarchy of Antihypertensives. Z Allg Med 2006;82:263-267  
<http://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/zfa/doi/10.1055/s-2006-933522>
- 47 Schrader J, Kulschewski A. Old or new antihypertensives-which are better? Differentialtherapie mit alten und neuen Antihypertensiva. In der Praxis brauchen Sie alle fünf. MMW Fortschr Med 2005;147(13):36-7, 39-40
- 48 AWMF, Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie der Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V. (Deutsche Hochdruckliga). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 046/001 Entwicklungsstufe 2  
<http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/046-001.htm>
- 49 Dominiak P, Zidek W. Kardiologie. Arterielle Hypertonie. Stand der derzeitigen Therapie. Klinikarzt 2003;32(11):366-371  
<http://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/klinikarzt/doi/10.1055/s-2003-44527>
- 50 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Arzneiverordnung in der Praxis 2004;31(2). Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie.  
[http://www.akdae.de/35/75\\_Hypertonie\\_2004\\_2Auflage\\_K.pdf](http://www.akdae.de/35/75_Hypertonie_2004_2Auflage_K.pdf)
- 51 WHO/ISH-Guidelines-Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999;17(2):151-183
- 52 Büchner N, Vonend O, Rump LC. Pathophysiologie der Hypertonie: Was gibt es Neues? Pathophysiology of Hypertension: What's New?  
<http://www.springerlink.com/content/21r881141915p024/>
- 53 European Society of Hypertension 2003 – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-1053  
[http://www.eshonline.org/pdf/2003\\_guidelines.pdf](http://www.eshonline.org/pdf/2003_guidelines.pdf)
- 54 Düsing R. Diagnostik der Hypertonie in der Praxis. Basisprogramm und sekundäre Ursachen. Notfall & Hausarztmedizin (Notfallmedizin) 2005;31:148-150.  
<http://www.thiemeconnect.com/ejournals/abstract/notfallmedizinnotfall/doi/10.1055/s-2005-869548>
- 55 Bönner G. Differentialtherapie der arteriellen Hypertonie. Orientierung an Begleiterkrankungen. Notfall & Hausarztmedizin (Notfallmedizin) 2005; 31:161-166  
<http://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/notfallmedizin-notfall/doi/10.1055/s-2005-869550>
- 56 Leitlinien Innere Medizin, F1 Arterielle Hypertonie. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM). Berufsverband Deutscher Internisten (BDI), Stand: Mai 2006  
[http://www1.us.elsevierhealth.com/BDI/chapter\\_F001.php](http://www1.us.elsevierhealth.com/BDI/chapter_F001.php)
- 57 Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hymer H, Alte D, Völzke H. Epidemiologie der arteriellen Hypertonie in Deutschland – Ausgewählte Ergebnisse bevölkerungsrepräsentativer Querschnittsstudien. Dtsch Med Wochenschrift 2006;131:2586-91

- 
- 58 Robert-Koch-Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Gesundheit in Deutschland, 2006
- 59 Medizinische Leitlinien der Universität Witten/Herdecke, Leitlinie Hypertonie 2003, [http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien-intern/Hypertonie\\_Start/Hypertonie\\_Algorithmus/hypertonhypertonie\\_algorithmus.html](http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien-intern/Hypertonie_Start/Hypertonie_Algorithmus/hypertonhypertonie_algorithmus.html)
- 60 Leitlinien-Info-Modul "Hypertonie" äzq (Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung, gemeinsame Einrichtung von BÄK und KBV) <http://www.leitlinien.de/implementierung/edvimpl/leitliniendarstellung.htm>
- 61 Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland Bluthochdruckleitlinien und ihre Auswirkungen auf das Gesundheitssystem W. Frank, B. Konta 1. Auflage 2005 [http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta115\\_bericht\\_de.pdf](http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta115_bericht_de.pdf)
- 62 Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR. et al. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada and the United States. Hypertension 2004;43:10
- 63 Pittrow D, Kirch W, Bramlage P. et al. Patterns of antihypertensive drug utilization in primary care, Eur J Clin Pharmacol 2004;60:135-142
- 64 Diener H, Eikermann A, Pageler L. Migräne, in: Fortschr Neurol Psychiat 2005;73: 44-59.
- 65 Diener H, Gendolla A, Katsarava Z, Slomke M. Neues bei Kopfschmerzen. Akt Neurol 2006; 33: 480-484.
- 66 May A. Diagnostik und moderne Therapie der Migräne. Dtsch Ärzteblatt 2006;103(17):A1157-A1166
- 67 Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. URL: <http://www.dgn.org/fileadmin/leitl05/migraene.pdf> [Zugriff am 20.01.2007].
- 68 Neubauer G, Ujlaky R. Migräne - eine Volkskrankheit und ihre Kosten, in: Pharmazie in unserer Zeit. 2002;31(5):494-497
- 69 Haag G. Migräne und Lebensqualität-Ergebnisse der MELT-Studie, in: Nervenheilkunde 2004;81(5):297-299.
- 70 Diemer W, Burchert H. Chronische Schmerzen: Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Tumorschmerzen, in: Robert-Koch-Institut (Hrsg.) Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2002;7(2), Berlin [http://www.rki.de/cn\\_011/nn\\_226040/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/schmerz,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/schmerz](http://www.rki.de/cn_011/nn_226040/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/schmerz,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/schmerz) [Zugriff am: 15.01.2007].
- 71 Brandes J. Global Trends in Migraine Care, in: CNS Drugs 2002;16 Suppl 1:13-18.
- 72 Günther J. Migränemittel, in: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2006- Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Heidelberg: Springer-Verlag, 2007.

- 
- 73 NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy: Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001;285:785-95.
- 74 Bartl R, Bartl C. Osteoporose-Manual. Diagnostik, Prävention und Therapie. Berlin: Springer, 2004:10-12.
- 75 WHO Study Group Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843. Geneva: WHO, 1994.
- 76 Dachverband Osteologie. DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr, 2006. URL: [http://www.lutherhaus-essen.de/osteo//leitlinien-dvo/PDFs/Osteoporose-Leitlinie\\_Langfassung.pdf](http://www.lutherhaus-essen.de/osteo//leitlinien-dvo/PDFs/Osteoporose-Leitlinie_Langfassung.pdf)
- 77 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose. Arzneiverordnung in der Praxis. AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen 2003, 1. Auflage.
- 78 Berufsverband der Fachärzte für Orthopädie e.V (Hrsg.): Weißbuch Osteoporose. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose zur Vermeidung osteoporotischer Folgefrakturen. Berlin, 2004.
- 79 Häussler B, Gothe H, Mangiapane S, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. Ergebnisse der BoneEVA-Studie. Dtsch Arztebl 2006;103(39):A2542-2548.
- 80 Häussler B, Gothe H, Göl D. et al. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany-the BoneEVA Study. Osteoporos Int 2007;18(1):77-84.
- 81 GEK-Arzneimittel-Report, Auswertung des GEK-Arzneimitteldaten von 2004-2005, S. 147f
- 82 Scheidt-Nave C, Starker A. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung und Gesundheitsschutz 2005;48(12):1338-47.
- 83 Gluer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D. et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. J Bone Miner Res 2004;19(5):782-93.
- 84 Jakob F, Schwarz H. Antrag auf die Einrichtung eines Disease Management Programms für die Erkrankung Osteoporose. Osteol 2005;14:245-261.
- 85 O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J. et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 1996;11:1010-1018.
- 86 The European Prospective Osteoporosis Study Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res 2002;17:716-724.
- 87 Felsenberg D, Wieland E, Hammermeister C. et al. Prävalenz der vertebrealen Wirbelkörperdeformationen bei Frauen und Männern in Deutschland. Med Klin 1998;93(Suppl 2):31-34.
- 88 Gowin W, Müller C, Alenfeld F, Diessel E, Felsenberg D. Differentialdiagnosis of osteoporotic vertebral fractures/deformities. J Bone Miner Res 1996;11(Suppl):355.

- 
- 89 Hoffmann F, Glaeske G. Inzidenz proximaler Femurfrakturen in Deutschland. Personenbezogene Analyse einer Versichertenpopulation. Gesundheitswesen 2006;68(3):161-4.
- 90 Dimai HP. Etablierte Therapieoptionen bei postmenopausaler Osteoporose. J Miner Stoffwechs 2004;11(2):11-16.
- 91 Ming Chan K, Anderson M, Lau EMC. Exercise interventions: defusing the world's osteoporosis time bomb. Bull WHO 2003;81:827-830.
- 92 Götte S, Dittmer K. Epidemiologie und Kosten der Osteoporose. Orthopäde 2001;30:402-404.
- 93 Brecht JG, Schädlich PK. Burden of illness imposed by osteoporosis in Germany. HEPAC 2000;1:26-32.
- 94 Oberender PO, Fritschi DA. Disease Management und Osteoporose. Versorgungsmängel bei einer relevanten Frauenkrankheit. Dtsch Ärztebl 2003;100:1728-1731
- 95 Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Epidemiology of Osteoporosis and Fracture in Men. Calcif Tissue Int 2004;75:90-99.
- 96 Bergström F, Johnell O, Kanis JA, Jönsson B, Rehnberg C. At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention threshold for the treatment of osteoporosis. Osteoporos Int 2006;17:1459-1471.
- 97 Kaptoge S, Armbrecht G, Felsenberg D. et al. When should the Doctor order a Spine X-Ray? Identifying Vertebral Fractures of Osteoporosis Care: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res 2004;19:1982-1993.
- 98 Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band I: Zielbildung, Prävention, Nutzerorientierung und Partizipation. Kurzgutachten 2000/2001, S. 33 URL: <http://dip.bundestag.de/parfors/parfors.htm> (Bundestags-Drucksache 14 - 5660)
- 99 Meyer G, Wegscheider K, Kersten JF, Icks A, Muhlhauser I. Increased use of hip protectors in nursing homes: economic analysis of a cluster randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc 2005;53:2153-2158.
- 100 Dietrich ES, Jopp R, Schreier U, Gilge R, Bartmann P, Berthold H. Kosten einer leitliniengerechten Arzneimitteltherapie in Deutschland. Gesundh ökon Qual manag 2005;10:35-43.
- 101 Freytag A, Gothe H, Häusler B. Versorgung der Osteoporose in deutschen Orthopädenpraxen - Quantifizierung des Arzneimittelbedarfs bei leitlinienkonformer Therapie. Gesundheitswesen 2006;68(7):A39.
- 102 Bestehorn K, Zink A, Dreher R et al. Pharmakotherapie bei postmenopausaler Osteoporose. Analyse der Versorgungssituation. ZaeFQ 2002;96:699-704.
- 103 Hube R, Käfer W, Klima S, Hein W, Puhl W, Dreinhöfer KE. Osteoporose - Ein Stiefkind der Orthopädie? Ergebnisse einer Befragung deutscher Orthopäden. Z Orthop 2005;143:520-528.

- 
- 104 Glaeske G, Janhsen K. GEK-Arzneimittel-Report 2006. Auswertungsergebnisse der GEK-Arzneimitteldaten aus den Jahren 2004-2005. GEK Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 44. Bremen, Schwäbisch Gmünd 2006, St. Augustin: Asgard-Verlag, 2006. S.147-150.
- 105 Kompetenznetzwerk Rheuma, Rheumatoide Arthritis, <http://www.rheumanet.org/content/m4/k3/Artikel625.aspx>
- 106 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.: Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis, 2. überarbeitete Aufl. 2005.
- 107 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- 108 Mau W. Bereiche und Kosten der Fehl-, Unter- und Überversorgung von Patientinnen am Beispiel der Rheumatoiden Arthritis, Wissenschaftliches Gutachten für die Enquetekommission „Zukunft einer frauengerechten Gesundheitsversorgung in NRW“ des Landtages von NRW, Feb. 2004.
- 109 Seidel W, Pierer M, Häntschel H. Internistische Therapie der rheumatoiden Arthritis. *Internist* 2004;45:693-706, Springer-Verlag Heidelberg.
- 110 Genth E. Rheumatoide Arthritis. *J Lab Med* 2002;26(3/4):130-136.
- 111 Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, et. al.: Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low- results from RABBIT, the German biologics register, *Arthritis Reseach & Therapy* 2006, 8: R66, [www. Arthritis-research.com/content/8/3/R66](http://www.Arthritis-research.com/content/8/3/R66).
- 112 Rote Liste, [http://www.rote-liste.de/Online/index\\_html](http://www.rote-liste.de/Online/index_html).
- 113 Bischoff A. Know-how bleibt zu oft ungenutzt. *MMW-Fortschr Med* 2003;47: 4-5
- 114 Zink A, Mau W, Schneider M. Epidemiologische und sozialmedizinische Aspekte entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. *Internist* 2001; 42:211-222
- 115 Zink A, Huscher D, Schneider M. Die Kerndokumentation der Rheumazentren – Bilanz nach 12 Jahren. *Zeitschr Rheumatol* 2006;65:144-155.
- 116 Arbeitskreis Ambulante Versorgung von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, <http://www.dgrh.de/akambulversorgung.html?&0=>
- 117 Bundesministerium für Bildung und Forschung: Rheuma (Broschüre), Sep. 2001.
- 118 Braun J, Renz-Polster H (Hrsg.): Basislehrbuch Innere Medizin, 3. Auflage, 2004.
- 119 Herold G: Innere Medizin, Eine Vorlesungsorientierte Darstellung, Köln, 2005.
- 120 Tumorzentrum Freiburg (Hrsg.): Schilddrüsenkarzinom, 3. Auflage, 2002 [http://www.uniklinik-freiburg.de/tumorzentrum/live/Medizin-Info/Leitlinien/schilddruesen\\_karzinom.pdf](http://www.uniklinik-freiburg.de/tumorzentrum/live/Medizin-Info/Leitlinien/schilddruesen_karzinom.pdf) [Zugriff am: 15.01.2007].

- 
- 121 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): Krebs in Deutschland Häufigkeiten und Trends, 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe Saarbrücken, 2006.
- 122 Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim (Hrsg.): Das Schilddrüsenkarzinom, 2003 <http://www.dkfz.de/tzhdma/texte/tr11.pdf> [Zugriff am 15.01.2007].
- 123 Botella-Carretero JI, Gala´n JM, Caballero C, Sancho J, Escobar-Morreale HF. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine Related Cancer* 2003;10:601–610.
- 124 Fachinformation Thyrogen®, Genzyme [http://www.genzyme.de/pdfs/de\\_pdf\\_Beipackzettel.PDF](http://www.genzyme.de/pdfs/de_pdf_Beipackzettel.PDF) [Zugriff am: 12.01.2007].
- 125 GEKID 2006, <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/kid2006.pdf>; S.84-87
- 126 InEK Abschlussbericht, Weiterentwicklung des G-DRG-Systems für das Jahr 2007-01-24 <http://www.g-drg.de/> [Zugriff am: 15.01.2007].
- 127 Luster M, Lippi F, Jarzab B. et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review, *Endocrine-Related Cancer* 12 (1) 49-64, 2005.
- 128 Giusti M, Sibilla F, Cappi C. et al. A case-controlled study on the quality of life in a cohort of patients with history of differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Endocrinological Investigation* 2005;28: 599–608.
- 129 Tagay S, Herpertz S, Langkafel M. et al. Health-related quality of life, anxiety and depression in thyroid cancer patient under shortterm hypothyroidism and TSH suppressive levothyroxine treatment. *European Journal of Endocrinology* 2005;6:755–763.
- 130 Schroeder P, Haugen B, Pacini F. et al. A Comparison of Short-Term Changes in Health-Related Quality of Life in Thyroid Carcinoma Patients Undergoing Diagnostic Evaluation with Recombinant Human Thyrotropin Compared with Thyroid Hormone Withdrawal, in: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(3):878-884.
- 131 Cohen O, Dabhi S, Karasaki A, Zwas S: Compliance with follow-up and the informative value of diagnostic whole-body scan in patients with differentiated thyroid carcinoma given recombinant human TSH, in: *European Journal of Endocrinology* 2004;150:285-290.
- 132 Dow KH, Ferrell BR & Anello C. Quality of life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1997;7:613–619
- 133 Nijhuis TF, van Weperen W, de Klerk JMH. Costs associated with the withdrawal of thyroid hormone suppression therapy during the follow-up treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Tijdschr Nucl Geneesk* 1999;21:98–100.
- 134 Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration. *Thyroid* 2005;15:1147–1155.

- 
- 135 Kloos, R.; Mazzaferri, E. A Single Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Serum Thyroglobulin Measurement Predicts Differentiated Thyroid Carcinoma Metastases Three to Five Years Later. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90(9):5047-5057
- 136 Rubino C, de Vathaire F, Dottorini M. et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients, in: *British Journal of Cancer* 2003;89:1638-1644.
- 137 Duntas LH, Biondi B. Short-term hypothyroidism after Levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences. *Eur J Endocrinology* 2007;156:13-19
- 138 Pacini F, Schlumberger M, Dralle H. et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinology* 2006;154:787-803
- 139 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN (Hrsg.). S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Behandlungsleitlinie Schizophrenie, Kurzversion, November 2005  
<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/038-009.htm>
- 140 Von R. Bottlender, H.-J. Möller. Checkliste hilft bei der Früherkennung MMW Fortschritte der Medizin Sonderheft 2004;146(2):19-23.
- 141 Statistisches Bundesamt (Eds.): Gesundheitsbericht für Deutschland. Stuttgart: Verlag Metzler-Poeschel, 1998
- 142 Institut für medizinische Statistik (IMS), IMS Midas Datenbank MAT 06/03,2003.
- 143 Glaeske G, Janhsen K: GEK- Arzneimittel- Report 2005, Schriften zur Gesundheitsanalyse, Band 36, Juni 2005.