



Bertram Häussler
Holger Gothe
Peter Reschke
Ariane Höer
Ernst-Günther Hagenmeyer
Andreas Ryll
Elke Hempel



Analog-Wirkstoffe im Arzneimittelmarkt:

Therapeutischer Nutzen und
Bedeutung für die Ausgaben
der Krankenversicherungen

Strukturforschung im Gesundheitswesen
Band 30

**Schriftenreihe
Strukturforschung im Gesundheitswesen
Band 30**

**Herausgegeben vom
Institut für Gesundheits- und
Sozialforschung GmbH
Berlin**

**Analog-Wirkstoffe im Arzneimittelmarkt:
Therapeutischer Nutzen und Bedeutung für
die Ausgaben der Krankenversicherungen**

Bertram Häussler
Holger Gothe
Peter Reschke
Ariane Höer
Ernst-Günther Hagenmeyer
Andreas Ryll
Elke Hempel

CIP-Titelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Häussler, Bertram:

Analog-Wirkstoffe im Arzneimittelmarkt:
Therapeutischer Nutzen und Bedeutung für die Ausgaben der Krankenversicherungen
Holger Gothe, Peter Reschke, Ariane Höer, Ernst-Günther Hagenmeyer, Andreas Ryll, Elke
Hempel – Berlin: IGES-Eigenverlag, 2002

(Schriftenreihe Strukturforschung im Gesundheitswesen; Bd. 30)
ISBN 3-9808407-1-9

NE: Holger Gothe; Peter Reschke; Ariane Höer, Ernst-Günther Hagenmeyer, Andreas Ryll, Elke Hempel

Copyright 2002 by IGES-Eigenverlag, Berlin
1. Auflage, 2002

Alle Rechte vorbehalten. Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des IGES unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Mikroverfilmungen, Übersetzungen und die Einspeicherung in elektronische Systeme.

Konzeption und Gestaltung: Johannes Rother, Berlin

Druck: Offset-Druckerei Weinert, Berlin
Printed in Germany

Inhalt

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Zusammenfassung..... | 13 |
| 2 | Einführung und Fragestellungen..... | 16 |
| 3 | Grundlagen der Arzneimittel-Preisbildung und die Entwicklung der Regulierung auf dem Arzneimittelmarkt in den 80er und 90er Jahren | 18 |
| 3.1 | Grundlagen der Preisbildung auf dem Arzneimittelmarkt..... | 18 |
| 3.1.1 | Der Preiswettbewerb zwischen Analog- und Original-Präparaten | 22 |
| 3.1.2 | Der Preiswettbewerb zwischen Analog- und Original-Präparaten und der Preisbildungsprozess bei den Generika..... | 24 |
| 3.2 | Entwicklung der Regulierung auf dem Arzneimittelmarkt in den 80er und 90er Jahren | 27 |
| 3.2.1 | Preisbezogene Instrumente | 28 |
| 3.2.2 | Auf das Verhalten der Ärzte gerichtete Instrumente | 29 |
| 3.2.3 | Auf das Verhalten der Patienten gerichtete Instrumente | 30 |
| 3.2.4 | Einführung der Instrumente im Zeitverlauf..... | 31 |
| 4 | Daten und methodisches Vorgehen | 35 |
| 4.1 | Definition des Begriffs Wirkstoffgruppe | 35 |
| 4.2 | Datengrundlage | 36 |
| 4.3 | Methodisches Vorgehen..... | 37 |
| 4.3.1 | Auswahl der Wirkstoffgruppen | 37 |
| 4.3.2 | Auswahl der Wirkstoffe..... | 37 |
| 4.3.3 | Zuordnung von Wirkäquivalenten..... | 38 |
| 4.3.4 | Segmentierung der Teilmärkte | 41 |
| 5 | Ergebnisse I: Vorbereitende Analysen..... | 44 |
| 5.1 | Übersicht über neue Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen | 45 |
| 5.2 | Das Verhältnis von Original-Wirkstoffen zu Analoga und Generika | 47 |
| 5.3 | Die Entstehung von Analog-Wirkstoffen in Wirkstoffgruppen mit Generika..... | 49 |
| 5.4 | Begründung für die Auswahl der in den folgenden Analysen betrachteten Gruppen..... | 52 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 5.5 | Parallelforschung oder nachahmende Forschung: Analyse der zeitlichen Entwicklung einer Wirkstoffgruppe am Beispiel der ACE-Hemmer | 55 |
| 5.5.1 | Definitorische Abgrenzung..... | 55 |
| 5.5.2 | Entwicklung der Patentanmeldungen | 57 |
| 5.5.3 | Von der Patentierung zur Markteinführung..... | 58 |
| 5.5.4 | Wie hoch ist der Anteil der durch nachahmende Forschung entstandenen Analog-Wirkstoffe? | 60 |
| 5.5.5 | Fazit | 63 |
| 6 | Ergebnisse II: Analyse des Qualitäts- und Preiswettbewerbs..... | 65 |
| 6.1 | Qualitative Analyse in drei ausgewählten Wirkstoffgruppen | 65 |
| 6.1.1 | Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) | 65 |
| 6.1.2 | ACE-Hemmer (ACE) | 79 |
| 6.1.3 | Nicht-sedierende Antihistaminika (AHI) | 96 |
| 6.2 | Quantifizierende Beschreibung von Preis- und Absatzentwicklung in ausgewählten Gruppen | 115 |
| 6.2.1 | Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) | 115 |
| 6.2.2 | ACE-Hemmer (ACE) | 120 |
| 6.2.3 | Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) | 125 |
| 6.2.4 | Nicht-sedierende Antihistaminika (AHI) | 129 |
| 6.2.5 | H2-Blocker (H2B) | 133 |
| 6.2.6 | Oxycame (OXI) | 137 |
| 6.2.7 | Amiodaron (AMI)..... | 142 |
| 6.2.8 | Molsidomin (MOL) | 145 |
| 6.2.9 | Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (BRA)..... | 148 |
| 6.2.10 | Zusammenfassende Betrachtung der identifizierten Preis- und Mengeneffekte..... | 152 |
| 6.2.11 | Historische Betrachtung von Preisbildungsstrategien | 157 |
| 6.3 | Ermittlung von Effekten des Wettbewerbs durch Analoga auf die GKV-Ausgaben für Arzneimittel..... | 161 |
| 6.3.1 | Methodische Vorbemerkungen..... | 162 |
| 6.3.2 | Ergebnisse..... | 165 |
| 7 | Zusammenfassung der Studienergebnisse | 171 |
| 7.1 | Ausgangspunkt und Ziel der Untersuchung..... | 171 |
| 7.2 | Gesundheitspolitische Rahmenbedingungen des Wettbewerbs auf dem Arzneimittelmarkt..... | 171 |
| 7.3 | Stand der Forschung zum Wettbewerb auf dem Arzneimittelmarkt | 172 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 7.4 | Die quantitative Bedeutung von Analog-Wirkstoffen auf dem deutschen Arzneimittelmarkt | 173 |
| 7.5 | Parallelforschung oder nachahmende Forschung – die zeitliche Entwicklung einer Wirkstoffgruppe am Beispiel der ACE-Hemmer | 173 |
| 7.6 | Qualitative Unterschiede zwischen einzelnen Analog-Wirkstoffen..... | 174 |
| 7.7 | Indikatoren für Preis- und Qualitäts-Wettbewerb in neun repräsentativen Wirkstoff-Gruppen | 175 |
| 7.8 | Effekte auf die Ausgaben der Krankenkassen | 177 |
| 8 | Literatur | 179 |
| 8.1 | Allgemeine Literatur | 179 |
| 8.2 | Indikationsbezogene Literatur..... | 183 |
| 8.2.1 | Literatur SSRI..... | 183 |
| 8.2.2 | Literatur ACE | 186 |
| 8.2.3 | Literatur AHI | 190 |
| 9 | Begriffliche und methodische Erläuterungen..... | 192 |
| 9.1 | Definitionen..... | 192 |
| 9.1.1 | Wirkstoffgruppe..... | 192 |
| 9.1.2 | Original-Wirkstoff..... | 192 |
| 9.1.3 | Original-Präparat | 192 |
| 9.1.4 | Analog-Wirkstoff..... | 192 |
| 9.1.5 | Analog-Präparat..... | 193 |
| 9.1.6 | Innovativer Wirkstoff | 193 |
| 9.1.7 | Generikum | 193 |
| 9.2 | Bezeichnung der Wirkstoffe im Text..... | 193 |
| 9.3 | Bezeichnung der Phasen im Text..... | 193 |
| 10 | Anhang: Wirkstoffgruppen mit Analoga <i>und</i> mit Generika, die zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.2000 in den Markt eingetreten sind | 194 |

Verzeichnis der Tabellen

| | | |
|-------------|---|----|
| Tabelle 1: | Regulierungsmaßnahmen zur Steuerung der Verordnung von Arzneimitteln 1967-2000 | 33 |
| Tabelle 2: | Wirkstoffe und Äquivalenzfaktoren..... | 39 |
| Tabelle 3: | Ausgewählte Handelsform-Typen | 42 |
| Tabelle 4: | Mengenanteile der Handelsformgruppen nach Wirkstoffgruppe..... | 43 |
| Tabelle 5: | Wirkstoffgruppen, die seit den 80er Jahren neu auf den Markt kamen und sowohl Generika als auch Analog-Wirkstoffe aufwiesen (n=11)..... | 51 |
| Tabelle 6: | Ausgewählte Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen nach Auswahlkriterien und ihre Berücksichtigung in den drei verschiedenen Analyseteilen | 53 |
| Tabelle 7: | In der Analyse nicht berücksichtigte Wirkstoffgruppen mit Analoga und Generika (Markteinführung zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.2000)..... | 54 |
| Tabelle 8: | Unterscheidung zwischen Parallelforschung und nachahmender Forschung auf der Basis des Status bei Beginn eines F&E-Programmes eines Arzneimittelherstellers | 56 |
| Tabelle 9: | Wirkstoffe nach ihrer Patentierung | 57 |
| Tabelle 10: | Wirkstoffe nach ihrer Markteinführung (ME) im jeweils ersten Land und in Deutschland (s. a. Tabelle 11)..... | 59 |
| Tabelle 11: | Patentierung und erste Markteinführung (weltweit) der in Deutschland eingeführten ACE-Hemmer | 63 |
| Tabelle 12: | Übersicht über die in Deutschland eingeführten SSRI | 67 |
| Tabelle 13: | Pharmakokinetische Eigenschaften der SSRI | 68 |
| Tabelle 14: | Pharmakodynamische Eigenschaften der SSRI | 69 |
| Tabelle 15: | Indikationen und Anwendergruppen der SSRI | 70 |
| Tabelle 16: | Kontraindikationen der SSRI | 71 |
| Tabelle 17: | SSRI bei verschiedenen Formen der Depression | 72 |
| Tabelle 18: | Nebenwirkungsprofile der SSRI | 73 |
| Tabelle 19: | Hemmung von Cytochrom-P450-Enzymen und daraus resultierende Wechselwirkungen der SSRI..... | 75 |
| Tabelle 20: | Die Anwendbarkeit der SSRI in der Schwangerschaft und Stillzeit | 76 |
| Tabelle 21: | Spezifische Charakteristika der SSRI im Überblick | 77 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| Tabelle 22: | Übersicht über die in Deutschland eingeführten ACE-Hemmer | 80 |
| Tabelle 23: | Pharmakokinetische Eigenschaften der ACE-Hemmer | 82 |
| Tabelle 24: | Wirkdauer und tägliche Einnahmefrequenz der ACE-Hemmer | 83 |
| Tabelle 25: | Notwendigkeit der Dosisanpassung von ACE-Hemmern bei Nieren- und Leberinsuffizienz | 85 |
| Tabelle 26: | Pharmakodynamische Eigenschaften der ACE-Hemmer | 86 |
| Tabelle 27: | Indikationen und Anwendergruppen der ACE-Hemmer | 88 |
| Tabelle 28: | Auswahl kontrollierter Studien zur therapeutischen Wirksamkeit von ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz und Herzinfarkt | 90 |
| Tabelle 29: | Beispiele für weitere Eigenschaften und Wirkungen, die für bestimmte ACE-Hemmer gezeigt wurden | 91 |
| Tabelle 30: | Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen der ACE-Hemmer | 92 |
| Tabelle 31: | Einzelbewertung der ACE-Hemmer anhand spezifischer Wechselwirkungen | 93 |
| Tabelle 32: | Spezifische Charakteristika der ACE-Hemmer im Überblick | 94 |
| Tabelle 33: | Übersicht über die in Deutschland eingeführten H1-Rezeptor-Antagonisten der 2. Generation (nicht-sedierende Antihistaminika) | 98 |
| Tabelle 34: | Wirkstoffstruktur der verschiedenen nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika | 99 |
| Tabelle 35: | Allgemeine pharmakokinetische Eigenschaften der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika | 100 |
| Tabelle 36: | Notwendigkeit der Dosisanpassung, Darreichungsformen und tägliche Einnahmefrequenz der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika | 102 |
| Tabelle 37: | Pharmakodynamische Eigenschaften der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika | 103 |
| Tabelle 38: | Indikationen und Anwendergruppen der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika | 104 |
| Tabelle 39: | Kontraindikationen der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika | 105 |
| Tabelle 40: | Therapeutische Wirkungen der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika | 107 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| Tabelle 41: | Unerwünschte Wirkungen (UAW)* der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika..... | 109 |
| Tabelle 42: | Wechselwirkungen der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika | 110 |
| Tabelle 43: | Anwendbarkeit der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika in der Schwangerschaft..... | 111 |
| Tabelle 44: | Spezifische Charakteristika der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika im Überblick | 113 |
| Tabelle 45: | Effekte des Wettbewerbs zwischen Original- und Analog-Wirkstoffen auf die Ausgaben der GKV für Arzneimittel..... | 157 |
| Tabelle 46: | Minderausgaben und entgangene Minderausgaben (Minderausgaben) in der Wirkstoffgruppe der Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI)..... | 168 |
| Tabelle 47: | Minderausgaben und entgangene Minderausgaben (Minderausgaben) bei Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (BRA) | 170 |
| Tabelle 48: | Wirkstoffgruppen, die zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.2000 in den Markt eingetreten sind und in diesem Zeitraum sowohl Generika als auch Analog-Wirkstoffe entwickelt haben (n=11)..... | 194 |

Verzeichnis der Abbildungen

| | | |
|--------------|--|----|
| Abbildung 1: | Veränderung der GKV-Arzneimittelausgaben je Mitglied gegenüber dem Vorjahr in Prozent, nur alte Bundesländer (1985 bis 1998) | 34 |
| Abbildung 2: | Zusammenfassende Klassifizierung von Wirkstoffen, die zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.2000 eingeführt wurden und am 1.1.2001 noch am Markt waren (n=453) | 47 |
| Abbildung 3: | Klassifizierung der Wirkstoffgruppen, die zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.2000 in Deutschland neu gegründet wurden (n=70)..... | 48 |
| Abbildung 4: | Klassifizierung der Wirkstoffgruppen, die zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.1988 gegründet wurden (n=30)..... | 49 |
| Abbildung 5: | Anzahl der Analog-Wirkstoffe in Wirkstoffgruppen, in denen ein Generikum zur Verfügung stand (n=16) | 50 |
| Abbildung 6: | Übersicht über die Abfolge der Einführung der Original-Wirkstoffe (Dreiecke) und der 50 Analog-Wirkstoffe (Ringe), die am 1.1.2001 in den elf Wirkstoffgruppen auf | |

| | | |
|---------------|--|-----|
| | dem Markt sind, in denen Analoga <i>und</i> Generika zur Verfügung stehen..... | 52 |
| Abbildung 7: | Patentierung und erste Markteinführung von ACE-Hemmern (in Deutschland eingeführte ACE-Hemmer)..... | 60 |
| Abbildung 8: | Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) in der Gruppe der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren | 116 |
| Abbildung 9: | Marktanteile der einzelnen Wirkstoffe in der Gruppe der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren | 116 |
| Abbildung 10: | Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) in der Wirkstoffgruppe der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren..... | 117 |
| Abbildung 11: | Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) in der Gruppe der ACE-Hemmer | 121 |
| Abbildung 12: | Marktanteile der einzelnen Wirkstoffe in der Gruppe der ACE-Hemmer | 121 |
| Abbildung 13: | Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) in der Wirkstoffgruppe der ACE-Hemmer | 122 |
| Abbildung 14: | Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) in der Gruppe der Protonenpumpen-Inhibitoren..... | 126 |
| Abbildung 15: | Marktanteile der einzelnen Wirkstoffe in der Gruppe der Protonenpumpen-Inhibitoren | 126 |
| Abbildung 16: | Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) in der Wirkstoffgruppe der Protonenpumpen-Inhibitoren..... | 127 |
| Abbildung 17: | Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) in der Gruppe der Antihistaminika..... | 130 |
| Abbildung 18: | Marktanteile der einzelnen Wirkstoffe in der Gruppe der Antihistaminika..... | 130 |
| Abbildung 19: | Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) in der Wirkstoffgruppe der Antihistaminika | 131 |
| Abbildung 20: | Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) in der Gruppe der H ₂ -Blocker | 134 |
| Abbildung 21: | Marktanteile der einzelnen Wirkstoffe in der Gruppe der H ₂ -Blocker | 134 |
| Abbildung 22: | Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) in der Wirkstoffgruppe der H ₂ -Blocker | 135 |
| Abbildung 23: | Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) in der Gruppe der Oxicame | 138 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 24: Marktanteile der einzelnen Wirkstoffe in der Gruppe der Oxicame | 138 |
| Abbildung 25: Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) in der Wirkstoffgruppe der Oxicame | 139 |
| Abbildung 26: Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) beim Wirkstoff Amiodaron | 143 |
| Abbildung 27: Marktanteile des Originals und der Generika von Amiodaron | 143 |
| Abbildung 28: Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) beim Wirkstoff Amiodaron | 144 |
| Abbildung 29: Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) beim Wirkstoff Molsidomin | 146 |
| Abbildung 30: Marktanteile des Originals und der Generika von Molsidomin | 146 |
| Abbildung 31: Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) beim Wirkstoff Molsidomin | 147 |
| Abbildung 32: Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) in der Gruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten | 149 |
| Abbildung 33: Marktanteile der einzelnen Wirkstoffe in der Gruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten | 149 |
| Abbildung 34: Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) in der Wirkstoffgruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten | 150 |
| Abbildung 35: Schematische Darstellung vier verschiedener Typen von Wettbewerbs-Effekten | 153 |
| Abbildung 36: Gemittelte relative Preiskurven für zwei Gruppen von Original-Wirkstoffen | 159 |

1 Zusammenfassung

Unter den innovativen Arzneimitteln wird zwischen Wirkstoffen unterschieden, die ein gänzlich neues Wirkprinzip begründen, und solchen, die zu diesen eine chemische Variation darstellen. Diese werden in der wissenschaftlichen Literatur als „Analog-Wirkstoffe“ bezeichnet. Um diese Wirkstoffe gibt es in Deutschland eine lebhaft gesundheitspolitische Diskussion, in der unter anderem angeführt wird, dass es sich hier nicht um echte, sondern um so genannte Scheininnovationen handele, die gegenüber den bestehenden Arzneimitteln keinen zusätzlichen Nutzen hätten. Als patentgeschützte und damit teure Arzneimittel stellen sie eine erhebliche Belastung der gesetzlichen Krankenversicherung dar, da sie in hohem Umfang auf den Markt gebracht würden. Sie würden vielfach durch einfache chemische Manipulation der Ausgangssubstanz erzeugt, was für die Hersteller wirtschaftlich relativ risikoarm sei.

In einer empirisch angelegten Studie hat IGES zum einen untersucht, welche Bedeutung Analog-Wirkstoffen in medizinischer Hinsicht zukommt. Zum anderen wurde untersucht, welche Auswirkungen sie auf die Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung haben. Vorausgeschickt wurde eine Betrachtung über die Größenordnung des Auftretens von Analog-Wirkstoffen auf dem deutschen Arzneimittelmarkt.

Im Zeitraum vom 1.1.1980 bis zum 31.12.2000 sind in Deutschland 453 Wirkstoffe neu auf den Markt gekommen. Davon haben 70 eine neue Wirkstoffgruppe begründet. Ferner sind weitere 43 Wirkstoffe so innovativ, dass damit zu rechnen ist, dass sie in Folge der Entwicklung von Analog-Wirkstoffen im Lauf der Zeit ebenfalls als Begründer einer Wirkstoffgruppe gelten werden.

Von diesen 70 neuen Wirkstoffgruppen waren es nur 16, in denen im betrachteten Zeitraum auch ein Generikum entstanden ist. Nur in solchen Gruppen können den Krankenversicherungen finanzielle Nachteile entstehen, weshalb sich die Analyse auf diese Gruppen beschränkt.

In nur elf dieser 16 Gruppen ist mindestens ein Analog-Wirkstoff auf den Markt gekommen, in fünf Gruppen war dies nicht der Fall. Insgesamt waren es 50 verschiedene Analog-Wirkstoffe. Mit Ausnahme von zwei Wirkstoffgruppen – darunter die ACE-Hemmer – sind damit im Durchschnitt im be-

trachteten Zeitraum nur etwa drei Analog-Wirkstoffe in einer der 16 Wirkstoffgruppen entstanden, in denen auch Generika auf dem Markt waren.

Eine genauere Betrachtung der wirtschaftlich bedeutsamsten Wirkstoffgruppe der ACE-Hemmer zeigte, dass die Patente aller ACE-Hemmer innerhalb eines relativ kurzen Zeitraumes angemeldet worden sind. Die letzte Patentanmeldung eines analogen ACE-Hemmers erfolgte nur 1,6 Jahre nach der Markteinführung des Original-Wirkstoffes, die Hälfte der Analog-Wirkstoffe wurde patentiert, bevor das Original auf den Markt gekommen war. Diese zeitliche Abfolge deutet darauf hin, dass die Entwicklung der verschiedenen Wirkstoffe nicht sequenziell, sondern in erheblichem Umfang parallel erfolgte. Alle ACE-Forschungsprogramme wurden zu einem Zeitpunkt begonnen, als nicht sicher war, dass die Medikamente zu dem wirtschaftlichen Erfolg führen würden, den man aus heutiger Sicht kennt.

Im Rahmen einer detaillierten klinisch-pharmakologischen Betrachtung von drei repräsentativen Wirkstoffgruppen wird deutlich, dass die Entwicklung von Analog-Wirkstoffen zum Teil wichtige therapeutische Alternativen hervorbringt. Verbesserungen im Hinblick auf das Spektrum der unerwünschten Wirkungen, die Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sowie die Pharmakokinetik lassen einzelne Analoga als eindeutige Verbesserungen erscheinen. Es kommt auch vor, dass erst ein Analog-Wirkstoff als „Leitsubstanz“ eine Wirkstoffgruppe in der Therapie etabliert. Ferner kommt es vor, dass der Original-Wirkstoff vom Markt genommen werden muss, nicht aber die Analoga, wodurch gesichert wird, dass die therapeutischen Möglichkeiten der gesamten Wirkstoffgruppe erhalten bleiben. Gleichmaßen gibt es jedoch auch eine Reihe von Analoga, die gegenüber dem Original keinen therapeutischen Fortschritt darstellen.

Die Beobachtung der am Arzneimittelmarkt abgesetzten Mengen zeigt, dass Analog-Wirkstoffe durch die verordnenden Ärzte oftmals sehr unterschiedlich beurteilt werden: Es gibt Wirkstoffgruppen wie die ACE-Hemmer oder die H₂-Blocker, in denen Analog-Wirkstoffe gegenüber dem Original und seinem Generikum nur einen relativ geringen Marktanteil erreichen. In anderen Wirkstoffgruppen dagegen, wie zum Beispiel den selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, in denen der Original-Wirkstoff wie auch dessen Generikum nur in einem sehr geringen Umfang verordnet werden, besetzen die späteren Analoga im Wesentlichen den Markt. Das ärztliche Ordnungsverhalten folgt in diesen Fällen in der Regel den Empfehlungen seriöser pharmakotherapeutischer Informationen. Es gibt zahlreiche Beispiele für eine zeitnahe Reaktion der Ärzte auf Änderungen in der Bewertung von Arzneimitteln.

Die Ermittlung von Effekten, die von Analog-Wirkstoffen auf die Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen ausgehen, ist erst für den Zeitraum ab 1989 sinnvoll, weil erst seit diesem Zeitpunkt eine stärkere staatliche Regulierung des GKV-Arzneimittelmarktes eingesetzt hat. Dies beschränkt die Betrachtung auf die Wirkstoffgruppen der Protonenpumpen-Inhibitoren sowie der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten, die seither eingeführt wurden und auch schon Generika hervorgebracht haben.

Hinsichtlich der Protonenpumpen-Inhibitoren zeigt sich, dass der Wettbewerb zwischen Original- und Analog-Wirkstoffen in der Zeit *vor* der Einführung der Generika zum einen zu Preissenkungen und zum anderen zu einer Verlagerung von verordneten Mengen zu preisgünstigeren Analog-Präparaten geführt hat. Als Folge des Wettbewerbs, der durch Analog-Wirkstoffe angestoßen wurde, konnten die Krankenkassen insgesamt ca. 400 Mio. DM an Einsparungen realisieren. Bei den Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten führten die Analog-Wirkstoffe im gleichen Zeitraum zu Mehrausgaben von ca. 60 Mio. DM.

Unter den gegenwärtigen Regelungen führt das Angebot von Analog-Wirkstoffen daher nicht zwangsläufig zu Mehrausgaben bei den Krankenkassen. Für den beobachtbaren Zeitraum überwiegen die Einsparungen die Mehrausgaben bei Weitem.

2 Einführung und Fragestellungen

Die Rolle von pharmazeutischen Innovationen wird in Deutschland und anderen Ländern kontrovers diskutiert: Einerseits werden Innovationen gefördert, indem die Preisgestaltung von patentgeschützten Arzneimitteln in Deutschland (und einigen anderen Ländern) mehr oder weniger ohne Reglementierung ist. Andererseits wird beklagt, dass die Möglichkeit der freien Preisgestaltung missbraucht würde. Vor allem jene Innovationen, die später auf den Markt kommen, seien oftmals nur geringfügig modifizierte Kopien von wirklichen Innovationen und stellten keinen therapeutischen Fortschritt dar. Sie werden oftmals mit dem herabsetzenden Ausdruck „Me-too“-Präparate bezeichnet. Da sie als patentgeschützte Arzneimittel aber wesentlich höhere Preise als Generika hätten, führe ihre Verordnung lediglich zu höheren Ausgaben der Krankenversicherungen.

Zugespitzt lautet der Vorwurf, dass ein nicht unbedeutender Teil der knappen Mittel in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), der für Arzneimittel ausgegeben wird, einer kostentreibenden Preis- und Produktpolitik zuzuschreiben sei, die die Versorgung der GKV-Versicherten mit wirksamen Arzneimitteln unnötig verteuere (vgl. Glaeske et al. 2001, SVRKAiG 2001). Dadurch, dass der Patentschutz der Analog-Wirkstoffe über das Ende der Patentlaufzeit für die Erstanbieter-Präparate hinaus fortbestehe, werde insgesamt ein höheres Preisniveau über einen längeren Zeitraum konserviert, sodass sich die Kostenersparnis, die aus einer ausschließlichen Verordnung von Generika resultiere, nicht realisieren lasse und folglich Effizienzgewinne nicht genutzt werden könnten (vgl. Schwabe 2000, 2001).

Daher werden unter anderem die freie Preisgestaltung solcher Arzneimittel oder zumindest die volle Erstattung ihrer Kosten in Frage gestellt mit der Begründung, dass ihre Entwicklung im Unterschied zu „echten“ Innovationen kein besonderes Risiko darstelle.

Vor diesem Hintergrund wird die Rolle von pharmazeutischen Innovationen unter folgenden Aspekten untersucht:

- a) Welche quantitative Bedeutung haben Analog-Wirkstoffe in Deutschland?
- b) Entstehen Analog-Wirkstoffe überwiegend durch nachahmende Forschung oder durch Parallelforschung?
- c) Inwiefern sind innerhalb von Wirkstoffgruppen qualitative Unterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffen festzustellen?
- d) Welche Elemente von Preiswettbewerb zwischen Analog- und Original-Wirkstoffen sind erkennbar und welche Anzeichen für Effekte qualitativer Wettbewerbs-Parameter lassen sich finden?
- e) Welche Ausgabeneffekte des Wettbewerbs lassen sich vor und nach der Markteinführung von Generika feststellen und wie ist ihre Bilanz über die beobachtbare Laufzeit von Wirkstoffgruppen?

Der vorliegende Bericht ist wie folgt gegliedert:

- Im Abschnitt 3 wird zunächst dargelegt, welche gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen in den 80er und 90er Jahren die Preisbildung auf dem Arzneimittelmarkt beeinflusst haben und welche wissenschaftlichen Erkenntnisse in Bezug auf die Preisgestaltung bereits vorliegen.
- Im Abschnitt 4 wird beschrieben, welche Daten verwendet wurden und welche klassifikatorischen Festlegungen zu ihrer Analyse getroffen worden sind.
- Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in zwei Abschnitten. Im Abschnitt 5 wird zunächst über den Umfang der Innovationstätigkeit berichtet, wie sie sich am deutschen Arzneimittelmarkt in den 80er und 90er dargestellt hat. Diese Betrachtungen sind eine wesentliche Voraussetzung für die Auswahl der in den Analysen betrachteten Wirkstoffgruppen, die in Abschnitt 5 begründet wird. Außerdem wird am Beispiel der ACE-Hemmer der Frage nachgegangen, inwieweit eine „nachahmende“ Forschung stattfindet und ob und wie sie von der rein genuinen Forschung abzugrenzen ist.
- Im Abschnitt 6 erfolgt die Darstellung der Analyse des Qualitäts- und Preiswettbewerbs und zwar im

- Abschnitt 6.1 hinsichtlich der Frage, welche Unterschiede des Wirkspektrums sich zwischen verschiedenen Analog-Wirkstoffen in drei ausgewählten Wirkstoffgruppen feststellen lassen. In diesem Abschnitt wird im Wesentlichen die Frage gestellt, *inwieweit Innovationen zu einer größeren Vielfalt des Wirkprofils führen*. Im
- Abschnitt 6.2 erfolgt eine ausführliche Vorstellung der Mengen- und Preisentwicklung in insgesamt neun Wirkstoffgruppen (die Daten für die letzte Gruppe wurden nachträglich erfasst). In diesem Abschnitt wird im Wesentlichen die Frage gestellt, *welche Mengen- und Preiseffekte sich im Verlauf der Entwicklung verschiedener Wirkstoffgruppen beschreiben lassen und welche Formen von Wettbewerb darin zu erkennen sind*. Zuletzt werden im
- Abschnitt 6.3 die *Effekte des Preiswettbewerbs auf die Ausgaben der GKV* untersucht.

3 Grundlagen der Arzneimittel-Preisbildung und die Entwicklung der Regulierung auf dem Arzneimittelmarkt in den 80er und 90er Jahren

3.1 Grundlagen der Preisbildung auf dem Arzneimittelmarkt

Der Markt für Arzneimittel bildet die Schnittstelle zwischen Herstellern und Verbrauchern von pharmazeutischen Produkten. Zu den Verbrauchern zählen dabei auch Wirtschaftssubjekte, die über den Einsatz von Medikamenten bei den Patienten entscheiden bzw. an der Entscheidung mitwirken, d. h. Ärzte in Krankenhäusern, niedergelassene Ärzte und Apotheker. In der Regel vollzieht sich das wirtschaftliche Geschehen auf den Arzneimittelmärkten in allen modernen Volkswirtschaften im Rahmen von marktwirtschaftlichen Ordnungen, wobei sich deren institutionelle Ausgestaltung von Land zu Land unterscheidet. Das Credo einer marktwirtschaftlichen Ordnung besteht generell in der besonderen Funktion, die dem Wettbewerb zukommt. Wettbewerb hat viele Erscheinungsformen; unter anderem manifestiert er sich im Arzneimittelsektor als Preis-, Qualitäts-, Innovations- oder Nachahmerwettbewerb und Informationswettbewerb.

Der Wettbewerb zwischen den Herstellern von Arzneimitteln dient dem Zweck, eine an den Bedürfnissen und Wünschen der Versicherten bzw. Pa-

tienten im Krankheitsfall ausgerichtete Versorgung mit Gesundheitsgütern zu erreichen. Der Wettbewerb soll gewährleisten, dass diese Versorgung durch medizinische, technische und ökonomische Innovationen preisgünstiger wird und sich qualitativ immer weiter verbessert. Ein funktionierender Wettbewerb bedeutet dabei, dass die Produkthanbieter permanent unter dem wirtschaftlichem Druck stehen, eine effiziente Allokation der eingesetzten Ressourcen zu finden, zu realisieren und nach neuen vorteilhaften Lösungen zu suchen, um zu verhindern, dass sich die Nachfrager der Konkurrenz zuwenden. Ein funktionsfähiger Wettbewerb setzt das Vorhandensein und die Einhaltung adäquater Wettbewerbs-Bedingungen voraus. Diese Regulierungsaufgabe fällt in der Regel dem Gesetzgeber zu.

Im Gesundheitswesen formuliert insbesondere der Arzt die Nachfrage nach Arzneimitteln für den Patienten, und die sehr weit gehende Übernahme der Arzneimittelkosten durch die Krankenversicherung führt beim Versicherten zu wenig Anreizen für preisbewusstes Inanspruchnahmeverhalten. Daher ist zu fragen, inwiefern die Nachfrage nach Arzneimitteln im deutschen Krankenversicherungssystem sensitiv genug ist, dass die Hersteller von Pharmazeutika – möglicherweise erst durch eine entsprechende Regulierung – unter Wettbewerbsdruck durch die Nachfrageseite geraten.¹

Angesichts der in den meisten OECD-Ländern steigenden Arzneimittelausgaben wird seit mehr als drei Jahrzehnten über die volkswirtschaftlichen Effekte der verschiedenen Formen der Preisregulierung von Arzneimitteln bzw. der Bedeutung des Patentschutzes für die Arzneimittelpreisentwicklung diskutiert.²

Dabei spielen Patente eine entscheidende Rolle im industriellen Wettbewerb. Ihre Existenz ist – zumindest in der pharmazeutischen Industrie – für die Höhe der Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen von zentraler Bedeutung. Die Vergabe eines Patents eröffnet dem Patentinhaber als Produkthanbieter die Möglichkeit, für die Patentlaufzeit eine temporäre Monopolstellung bei der Herstellung bzw. Vermarktung eines Produkts einzunehmen.

Bei einer Monopolstellung wird der Anbieter eines Produktes in die Lage versetzt, den gewinnbringenden Marktpreis selbst zu bestimmen. Im Unterschied dazu kann unter den Bedingungen des vollständigen Wettbewerbs ein Anbieter – aufgrund seines nur marginalen Marktanteils – mit seinen Angebotsentscheidungen keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe des

¹ Vgl. dazu Hellerstein (1998) und Pavcnik (2000) sowie den Abschnitt 3.2.

² Vgl. beispielsweise Danzon (1997), Schweitzer (1997) Schneider et al. (2000).

Marktpreises ausüben. Im vollkommenen Wettbewerb entspricht der Marktpreis im Gleichgewicht daher den Grenzkosten der Produktion. Dagegen liegt der Marktpreis im Monopol über den Grenzkosten. Monopolpreise bedeuten einen volkswirtschaftlichen Wohlfahrtverlust, d. h. stellen eine Verschwendung von knappen Ressourcen dar, denn der Preis ist höher und die Nachfrage geringer als im Wettbewerbs-Gleichgewicht.³

Aber gerade weil ein Patentschutz für einen neuartigen medikamentösen Wirkstoff die Aussicht auf eine monopolähnliche Marktstellung eröffnet, findet vielfach ein heftiger Innovationswettbewerb statt, sodass es keineswegs immer zur Errichtung einer wirksamen Marktzutrittschranke kommt. Denn es ist nicht auszuschließen, dass aufgrund des Patentwettrennens auch ähnliche Wirkstoffe entwickelt und patentiert werden, die in ihren funktionellen oder therapeutischen Eigenschaften als Substitute zu bereits vorhandenen Präparaten einzustufen sind.⁴ Damit entsteht eine Konkurrenzsituation unter patentgeschützten Präparaten mit ähnlicher chemischer Komposition oder vergleichbarem Wirkmechanismus, die den Ärzten zusätzliche Alternativen eröffnet und damit die exklusive Marktposition eines Erst-Anbieters noch während der Patentlaufzeit beseitigt.

Ohne Patentschutz wäre es einem Pharmaunternehmen grundsätzlich nicht möglich, die so genannte „sunk cost“ für Forschung und Entwicklung zu erwirtschaften. Die Stufen, in den sich der Forschungs- und Entwicklungsprozess von den ersten experimentellen Tierversuchen über die klinischen Phasen bis zur Zulassung erstreckt, sind komplex, zeitaufwändig und enorm teuer. Während der durchschnittliche F&E-Aufwand je Wirkstoff immer mehr ansteigt, ist die effektive Patentlaufzeit für ein Arzneimittel in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich geschrumpft.⁵ Demnach vergeht immer mehr Zeit von der Patentanmeldung bis zum Beginn der Vermarktung eines Arzneimittels. Außerdem ist zu beobachten, dass sich die Zeitspanne für das Auftreten von Analog-Wirkstoffen verkürzt hat, die auf die Entdeckung einer medizinischen Wirksamkeit von neuen chemischen Strukturen folgen und die denselben Wirkmechanismus aufweisen⁶.

³ Vgl. dazu etwa Scherer und Ross (1990) oder Bester (2000). Die wohlfahrtstheoretischen Eigenschaften des Gleichgewichts bei vollkommenem Wettbewerb markieren das volkswirtschaftliche Optimum und dienen als Referenzmaßstab. Für die Nachfrage gilt, dass die nachgefragte Menge abnimmt (bzw. zunimmt), wenn der Preis steigt (bzw. fällt), d. h. es besteht eine Nachfragefunktion, die nicht völlig preisunelastisch ist.

⁴ Vgl. dazu Abschnitt 5.5.

⁵ Vgl. dazu beispielsweise Schwartzman (1976), Statman (1981), Schweitzer (1997).

⁶ Vgl. dazu beispielsweise Solbach (2000) und Pfeiffer (2000) sowie Abschnitt 5.3.

Analog-Wirkstoffe könnten daher einerseits dazu dienen, Wettbewerbsvorteile eines Marktteilnehmers durch zusätzlichen Innovationswettbewerb abzubauen und die bei Patenten bestehenden Markteintrittsschranken zu überwinden. Andererseits könnten Analog-Wirkstoffe aber auch den Versuch darstellen, die in Forschungsnetzwerken nicht mehr firmenspezifisch zurechenbaren Forschungsleistungen einzelner Pharmaunternehmen zu vermarkten.⁷ Analog-Wirkstoffe sind dann als Resultat von so genannten „Spillover-Effekten“ der Innovationstätigkeit anzusehen, die zu einem „mehrfachen“ Patentschutz führen. Auf diese Weise werden die Leistungen des Forschungsnetzwerks internalisiert und verwertet, und zugleich wird dabei die Verkürzung der Laufzeit des Einzelpatents kompensiert.⁸

Die Preisbildung der Analoga mit signifikanten therapeutischen Vorteilen kann dabei zu höheren Absatzpreisen gegenüber dem Original führen. Im Unterschied dazu können die Imitate des Erst-Anbieter-Produkts, die abwertend als „Me-too“-Präparate bezeichnet werden, zu einem geringeren Preis auf dem Markt kommen, der jedoch noch immer weit über dem Preis vergleichbarer Wirkstoffe (Generika) liegt.⁹

Ohne den Patentschutz würde allerdings der wirtschaftliche Anreiz fehlen, in die Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln zu investieren, wenn das erzielte und wirtschaftlich nutzbare Forschungsergebnis von jedem potentiellen Wettbewerber ohne vergleichbaren Aufwand erworben und vermarktet werden könnte. In einer Situation ohne Patentschutz droht daher einer auf privaten Eigentumsrechten beruhenden Volkswirtschaft mit unreguliertem Wettbewerb der Verlust von dynamischen Wohlfahrtsgewinnen und damit die Verringerung des volkswirtschaftlichen Wachstums- und Entwicklungspotenzials.¹⁰

⁷ Vgl. dazu insbesondere Münnich und Frank (2000) und Pfeiffer (2000).

⁸ Allerdings besteht die Gefahr des abnehmenden Innovationsanreizes, wenn Unternehmen im F&E-Bereich miteinander kooperieren, anstatt in wechselseitiger Konkurrenz nach Innovationsvorteilen zu suchen. Eine Reduktion von innovativen Forschungsaktivitäten droht, wenn in Forschungsk Kooperationen das „Freifahrer-Problem“ aufgrund der Spillover-Effekte nicht durch entsprechende Kooperationsformen, z. B. research joint ventures, gelöst wird.

⁹ Vgl. dazu Glaeske et al. (2001: 21-23) sowie Laukant (2001).

¹⁰ Die Schwierigkeit einer dem Gemeinwohl verpflichteten Marktregulierung besteht deshalb darin, die volkswirtschaftlich vorteilhafte Balance zwischen Innovation und Wettbewerb herzustellen und aufrecht zu erhalten. Diese Balance in der Regulierung der Arzneimittelmärkte zu finden, bei der die Innovationsanreize der pharmazeutischen Industrie bestehen bleiben und zur Verbesserung der Gesundheit und der Lebensqualität der Bevölkerung führen, und zugleich dafür Sorge tragen, dass nach dem Patentablauf ein wirksamer Preiswettbewerb herrscht, der die Arzneimittelausgaben des Gesundheitswesens im Zaum hält, ist die Quelle kontinuierlicher Auseinandersetzungen zwischen unter-

Bezogen auf den Arzneimittelmarkt stellt sich somit die Frage, zu welchen Preis- bzw. Absatzstrategien es unter den Herstellern von zeitweise patentgeschützten Präparaten kommt.

Bisher stand in der pharmakoökonomischen Wettbewerbs-Forschung vor allem die Analyse des Preiswettbewerbs zwischen dem Erstanbieterpräparat und den jeweiligen Generika im Vordergrund, die nach Ablauf der Patentlaufzeit auf den Markt kommen. Dabei geht es in der Literatur bei der Frage nach der Wirkung des Preiswettbewerbs primär um die quantitative Überprüfung unterschiedlicher Hypothesen zum Preisbildungsverhalten des Erstanbieters und der Produzenten von Generika, die im Allgemeinen kurz nach dem Ablauf eines Patents auf den Markt kommen.¹¹ Des Weiteren wurden in der wirtschaftswissenschaftlichen Literatur modelltheoretisch und empirisch insbesondere das Markteintrittsverhalten und die Preissensitivität zwischen generischen bzw. therapeutischen Substituten behandelt.¹²

In neueren Untersuchungen wird die Preisstrategie der Wettbewerber in Abhängigkeit von der therapeutischen Innovation des Wirkstoffs betrachtet¹³ sowie die Frage nach der Bedeutung, die einerseits die Ärzte und andererseits der Versicherungsschutz für die Verschreibung von Markenpräparaten oder Generika und deren Preisentwicklung spielt.¹⁴

3.1.1 Der Preiswettbewerb zwischen Analog- und Original-Präparaten

In der Literatur werden zwei unterschiedliche Muster der Preisbildung für „New Chemical Entities“ abgeleitet, die gleichsam die stark vereinfachten Grenzfälle eines in der Realität äußerst komplexen Spektrums des Preisbildungsgeschehens hinsichtlich gegebener nachfrageseitiger Determinanten markieren und damit zumindest versuchen, den Untersuchungsweg einer theoriegeleiteten Betrachtung zu öffnen.

Sofern die Nachfrage nach dem Original-Wirkstoff eher unelastisch ist – etwa im Fall von Akut-Therapien – und keine geeigneten Behandlungsal-

schiedlichen ökonomischen Interessen und gesundheitspolitischen Vorstellungen (vgl. Danzon 1997; Schweitzer 1997; Klauber, Schröder und Selke 2000).

¹¹ Vgl. Caves, Whinston und Hurwitz (1991).

¹² Vgl. Scherer (1985), Grabowski und Vernon (1992), Frank und Salkever (1995), Scott Morton (1999), Suh et al. (2000), Ellison und Ellison (2000), Bhattacharya und Vogt (2001).

¹³ Vgl. die Arbeiten zur Preisbildung neuer Arzneimittel von Lu und Comanor (1998) und Ekelund (2001).

¹⁴ Vgl. Hellerstein (1998), Pavcnik (2000).

alternativen bestehen, wählt – nach der bei Dean (1969: 174) getroffenen Unterscheidung – der Hersteller aufgrund seines Innovationsvorsprungs eine Hochpreisstrategie („Skimming“-Strategie), bei der der Preisaufschlag auf die Grenzkosten umso höher ausfällt, je geringer die direkte Preiselastizität und die Kreuzpreiselastizität¹⁵ der Nachfrage sind.¹⁶ Diese „Abschöpfungsstrategie“ des Erst-Anbieters kann dabei bereits antizipativ angelegt sein, um einem Markteintritt von gleichwertigen oder besseren Substitutionspräparaten vorausschauend Rechnung zu tragen und somit den oder die „Nachahmer“ zur Anpassung an einen bestimmten Marktanteil bzw. zu einer bestimmten Preispolitik zu veranlassen.¹⁷

Falls ein Analog-Wirkstoff jedoch eine nach Einschätzung des Herstellers relevante therapeutische Verbesserung gegenüber dem Original-Wirkstoff darstellt, kann der Hersteller versuchen, sich in dieser Situation ebenfalls als „Pionier“ zu verhalten und einen Einstiegspreis festzusetzen, der noch über dem Preis des Original-Wirkstoffs liegt. Die Einschätzung des Herstellers beruht darauf, welches Urteil der Abnehmer bzw. welche Akzeptanz seitens der Nutzer er erwartet. Beides kann bereits frühzeitig durch gezielte Informations- und Überzeugungsarbeit mit der Auffassung des Herstellers „rückgekoppelt“ werden. Sollte sich die Qualitätseinschätzung des Herstellers zur therapeutischen Wertschätzung von Ärzten und Patienten dennoch als unzutreffend herausstellen, besteht je nach der Preiselastizität und der Preisreaktion der Herstellerkonkurrenz auch ein Preissenkungsspielraum.¹⁸

Dagegen führt eine – bereits bei der Markteinführung bestehende – vergleichsweise hohe Preiselastizität sowie eine mögliche Degression der Stückkosten bei hohem Produktionsvolumen¹⁹ zur Wahl einer Marktdurchdringungsstrategie („Penetration“-Strategie), bei der der „Pionier“ mit ei-

15 Bekanntlich ist die Kreuzpreiselastizität homogener Produkte (perfekter Substitute) mit gleichem Preis unendlich. Wegen der Schwierigkeiten, die Märkte durch Substitutionsbeziehungen abzugrenzen, verzichteten wirtschaftswissenschaftliche Untersuchungen meistens auf die Berechnung von Kreuzpreiselastizitäten. Für „schmale“ Marktsegmente im Bereich der pharmazeutischen Produkte gibt es jedoch u. a. einen vielbeachteten Versuch von Ellison et al. (1997), die Kreuzpreiselastizität zwischen generischen Substituten empirisch zu bestimmen.

16 Als problematisch gilt in der betriebswirtschaftlich orientierten Literatur dabei, wie zuverlässig der Hersteller den Einstiegspreis bzw. die Preis-Absatz-Beziehung festlegen kann, mit der auch die Preisflexibilität bestimmt wird. Vgl. dazu Hilleke (1995), Dreger (2000: 134-151), Molitor (2000: 167-170).

17 Vergleiche die Darstellung des einflussreichen wirtschaftstheoretischen Modells von Schmalensee bei Scherer und Ross (1990: 586-592).

18 Vgl. dazu beispielsweise die Abbildungen 13.8 und 13.9 bei Schröder und Selke (2000: 232-233).

19 Damit verbindet sich auch eine Einschätzung über die „Marktgröße“.

nem vergleichsweise geringeren Einstiegspreis versucht, möglichst rasch große Teile der Nachfrage auf das eigene Produkt zu lenken, um nach Etablierung des Produkts – und möglicherweise durch erfolgreiche Abschreckung potentieller Konkurrenten²⁰ – den Preis anzuheben. Eine Durchsetzung von Preiserhöhungen ist nur bei – kurzfristig – fehlenden Substitutionsmöglichkeiten denkbar, während ein mangelhafter Preiswettbewerb zwischen ähnlichen Wirkstoffen auch durch „kooperatives“ Preisverhalten²¹ im Oligopol zustande kommen kann.

Die Frage, ob Analoga einen Preiswettbewerb induzieren, hängt daher sowohl von den Nachfragebedingungen als auch von der wechselseitigen Einschätzung der Hersteller ab, ob und wie der jeweilige Konkurrent in der jeweiligen Marktlage reagieren wird.

Durch die verschiedenen Regulierungsmaßnahmen des Gesetzgebers in der gesetzlichen Krankenversicherung und auf dem Arzneimittelmittelmarkt haben sich – zumindest in Deutschland – die Nachfragebedingungen seit Ende der 80er Jahre deutlich verändert. Der strategische Spielraum für Preiserhöhungen wurde vor allem dadurch eingeschränkt, dass die Ärzte und die Versicherten bei der Nachfrageentscheidung zu mehr Preisbewusstsein gedrängt wurden (siehe Abschnitt 3.2). Dies bewirkte im Ergebnis ein verändertes Muster der Preisentwicklung für Arzneimittel seit den 90er Jahren (siehe Abschnitt 6.2.11).

3.1.2 Der Preiswettbewerb zwischen Analog- und Original-Präparaten und der Preisbildungsprozess bei den Generika

Es liegt nun unmittelbar nahe, danach zu fragen, inwieweit das Resultat des Wettbewerbsprozesses zwischen Erstanbieter- und Analog-Produkten darüber hinaus durch den Prozess des Markteintritts und den Wettbewerb der Hersteller von Generika beeinflusst wird.

Mit dem Ablauf eines Patents in der pharmazeutischen Industrie endet die Phase der Vermarktung eines innovativen Wirkstoffs, in der ein Hersteller den Pioniergewinn der Innovation realisieren kann, falls die Qualität der ebenfalls patentgeschützten Analog-Wirkstoffe den Marktanteil des Erstan-

²⁰ Zur Strategie des so genannten „limit pricing“ vergleiche Bester (2000: 146-155).

²¹ Eine solche, nur unter bestimmten Bedingungen stabile „Kooperation“ beruht auf der wechselseitig abschreckenden Drohung mit einem für die beteiligten Produzenten nachteiligen Preiskrieg. Die sich daraus ableitende „tacit collusion“ unter den Anbietern wird in der industrieökonomischen Literatur mit spieltheoretischen Modellen analysiert. Vergleiche dazu Bester (2000: 132-137).

bieters nicht stark unter Druck gesetzt hat. Im Fall einer preiselastischen Nachfrage kann der Erstanbieter noch versuchen, seinen Marktanteil durch Preissenkung zu verteidigen. Allerdings droht dann bei Analog-Wirkstoffen mit nur geringen therapeutischen Vorteilen ein für die Hersteller riskanter Unterbietungswettbewerb. Deshalb ist nicht damit zu rechnen, dass es zu massiven Preisreaktionen des Erstanbieters kommt.

Diese Marktkonstellation ist bedeutsam für die Entscheidung, ob, wie schnell und mit welchem Einstiegspreis die Hersteller des Generikums (des Original-Wirkstoffs) in den Markt eintreten und welcher Marktpreis sich durch die Konkurrenz unter diesen Herstellern einstellt, bevor – zumindest in Deutschland – das Generikum in die Festbetragsregelung aufgenommen wird (siehe Abschnitt 3.2.1).

Die Preis-Mengenentwicklung der Arzneimittel hängt dann unter anderem davon ab, welche Reputation ein Produkt unter den Nachfragern besitzt und wie viel Aufmerksamkeit der Hersteller (auch mit Hilfe eines entsprechend großen Werbeaufwands) auf sich ziehen konnte. Ist der Original-Wirkstoff bei den Nachfragern so fest etabliert, dass die Nachfrage als preisunelastisch einzustufen ist, dann besteht für den Hersteller wenig Anlass, den Absatzpreis für ein Markenpräparat zu verändern. Dagegen kann die Existenz eines Analogons (und auch dessen Generikum), das nach Ansicht der Ärzte und Patienten mit deutlichen therapeutischen Vorteilen ausgestattet ist, dazu führen, dass der Original-Wirkstoff vom Markt gänzlich verdrängt wird und der Preis des Analog-Wirkstoffes aufgrund der Konkurrenz unter den Herstellern der Generika sinkt.

Demzufolge ist die Preisbildung für Generika nicht unabhängig von der Preisbildung für patentgeschützte Arzneimittel. Beide Prozesse werden von den Faktoren Nachfrage, Kosten für Herstellung und Vermarktung und der jeweiligen Wettbewerbs-Situation geprägt, wobei sich auch diese Faktoren in ihrem dynamischen Zusammenspiel wechselseitig beeinflussen und von weiteren Determinanten abhängen: Zum Beispiel beeinflussen das Wissen und der Informationsstand zur Wirksamkeit und Vergleichbarkeit von Arzneimitteln auch die Preissensitivität und damit die Nachfrageentscheidungen der Ärzte und Patienten. Gleiches gilt für die Preisregulierung der Arzneimittel durch Festbeträge und die Zuzahlungsregelungen der Leistungsanspruchnahme. Die Preiskonkurrenz hängt unter anderem von der Substituierbarkeit der Arzneimittel (und der Kenntnis darüber) sowie von der Art der Marktregulierung ab.

Diesbezüglich erscheint eine „Skimming“-Preisstrategie opportun, wenn ein Arzneimittel mit einer signifikanten Innovation auf den Markt gebracht wird, während eine „Penetration“-Preisstrategie plausibel ist, wenn es sich

bei der Einführung eines Analog-Wirkstoffs um ein Imitat zum Original-Wirkstoff handelt.

Dabei spielen zusätzliche Produkteigenschaften eine Rolle: So können Arzneimittel für akute Indikationen höhere Preise erzielen als solche für chronische Krankheiten, wenn dabei das Ausmaß der therapeutischen Innovation beachtet wird.²²

Die Literatur gibt Hinweise darauf, dass die Entwicklung der Arzneimittelausgaben weniger mit der Preisentwicklung vorhandener Arzneimittel zusammenhängt, sondern eher mit dem Ausmaß, in dem therapeutisch bzw. klinisch vorteilhafte Substitute auf den Markt kommen. Je mehr innovative Produkte auf den Markt kommen, desto geringer fallen relative Preiserhöhungen aus und desto stärker sinken die realen Preise im Zeitablauf. Wegen des Zusammenhangs von Innovation und Preisbildung liegt die in der Literatur geäußerte Vermutung nahe, dass höhere Ausgaben für Arzneimittel primär mit der Einführung wirksamerer Medikamente zusammenhängen.²³

Analog-Wirkstoffe ohne maßgebliche therapeutische Innovation sind eine wichtige Einflussgröße im Preiswettbewerb von patentgeschützten Arzneimitteln. Der Literatur zufolge ist der Einführungspreis von Arzneimitteln niedriger und der Preisrückgang ausgeprägter, je mehr Substitute verfügbar sind. Ohne die Existenz von engen Substituten (Analoge, die dem Original-Wirkstoff sehr ähnlich sind), wäre der Einführungspreis innovativer Arzneimittel und auch der Generika letztlich höher.²⁴

Grundsätzlich ist zu beachten, dass der Preiswettbewerb stets nur einen Wettbewerbsparameter darstellt, dessen Bedeutung mit der gesundheitspolitischen Regulierung des Arzneimittelmarktes zusammenhängt. Wegen der hohen Kosten der Forschung und Entwicklung und der hohen Innovationsgeschwindigkeit, die sich in vergleichsweise kurzen Produktzyklen ausdrückt, ist in der pharmazeutischen Industrie neben dem Preis- und Qualitätswettbewerb der Informationswettbewerb von besonderer Bedeutung.

²² Vgl. Lu und Comanor (1998).

²³ Vgl. dazu die Diskussion von Meiner et al. (1997) bei Klauber und Schröder (1997) bzgl. der Innovationskomponente im GKV-Arzneimittelmarkt.

²⁴ Vgl. Lu und Comanor (1998).

3.2 Entwicklung der Regulierung auf dem Arzneimittelmarkt in den 80er und 90er Jahren

In Deutschland übernimmt die GKV für ihre Mitglieder im Rahmen des Sachleistungsprinzips die Kosten für die Inanspruchnahme verordnungsfähiger Arzneimittel, abgesehen von der gesetzlich vorgesehenen Eigenbeteiligung von GKV-Versicherten. Für die Versicherten von privaten Krankenversicherungen gilt in der Regel das Kostenerstattungsprinzip bei verordneten Arzneimitteln, wobei nach dem jeweils zugrundeliegenden Versicherungsvertrag unterschiedliche Selbstbehaltregelungen gelten.

Produktion, Zulassung, Vertrieb und der Wettbewerb bei apothekenpflichtigen Arzneimitteln unterliegen aufgrund der gesetzlichen Vorschriften durch das AMG²⁵, HWG²⁶, die Apothekenbetriebsordnung²⁷ und die AMPreisV²⁸ in Verbindung mit dem SGB V²⁹ sehr spezifischen Rahmenbedingungen.

Da grundsätzlich davon auszugehen ist, dass in der Regel sowohl an der Therapieentscheidung als auch an der Auswahl des geeigneten Medikaments ein Arzt beteiligt ist, sind Ärzte – auch zum Schutz des Verbrauchers – durch den Gesetzgeber privilegiert, über die Nachfrage nach einem Arzneimittel zu entscheiden. Das Ordnungsverhalten der Ärzte ist formal durch die Arzneimittel-Richtlinien bestimmt, entbindet diese aber nicht davon, als Nebenbedingung auf die Wirtschaftlichkeit der therapeutischen Maßnahme zu achten und beispielsweise die Arzneimittel-Preisvergleichsliste zu verwenden, die vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen erstellt wird. Die Ordnungstätigkeit der Vertragsärzte unterliegt der Wirtschaftlichkeitsprüfung in Form von Auffälligkeits- oder Zufälligkeitsprüfungen von dafür zuständigen Ausschüssen der gemeinsamen Selbstverwaltung der Krankenkassen und der Kassenärztlichen Vereinigungen.

Weitere Bestandteile dieser institutionellen Rahmenbedingungen sind die Steuerungsinstrumente, mit denen über die Beeinflussung des Verschreibungsverhaltens der Ärzte eine Stabilisierung der GKV-Arzneimittelausgaben, d. h. eine Dämpfung des Ausgabenanstiegs angestrebt wird. Dazu gehören insbesondere die Festlegung von Richtgrößen bzw. die Richtgrößenprüfung, die Negativ- bzw. Positivliste, die Festbetragsregelung und das Arzneimittelbudget.

25 Arzneimittelgesetz

26 Gesetz über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens

27 Verordnung über den Betrieb von Apotheken

28 Arzneimittelpreisverordnung

29 Sozialgesetzbuch V

Im Wesentlichen sind es die folgenden Kategorien von Instrumenten, die bislang für die Erreichung wirtschaftlicher Arzneimittelverordnungen eingeführt worden sind:

1. Preisbezogene Instrumente: Generelle Preisfestsetzungen und Festbeträge
2. Auf das Verhalten der Ärzte gerichtete Instrumente: Richtgrößen, Prüfverfahren, Regress-Möglichkeiten
3. Auf das Verhalten der Patienten gerichtete Instrumente: Zuzahlungsregelungen

Daneben wurde durch die so genannte Negativliste das verordnungsfähige Arzneimittelsortiment begrenzt. Ferner haben die Krankenkassen Informations- und Beratungsverfahren entwickelt und eingeführt, die den Ärzten eine größere Transparenz über ihr Ordnungsverhalten vermitteln sollen.

3.2.1 Preisbezogene Instrumente

Insbesondere das Festbetragsystem stellt einen massiven regulativen Eingriff in das Preisgefüge des Arzneimittelmarktes durch Setzung eines Höchst(erstattungs)preises dar. Damit werden durch das Festbetragsystem die von der GKV übernommenen Leistungen begrenzt, da eine gesetzliche Krankenkasse die Kosten nur bis zur Höhe des Festbetrags trägt. Die Leistungsbegrenzung wird erreicht, indem Präparate

- mit denselben Wirkstoffen (Stufe 1),
- mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen (Stufe 2) und
- mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbarer Wirkung (Stufe 3)

zusammengefasst werden und die jeweilige Höhe, bis zu der die GKV die Ausgaben erstattet, festgelegt wird. Stufe 1 der Gruppenbildung trat im September 1989 in Kraft, Stufe 2 im Juli 1991 und Stufe 3 im Februar 1992. Zur Förderung von Innovationen wurde im Gesundheitsstruktur-Gesetz von 1993 (GSG) ergänzend beschlossen, dass Wirkstoffe von der Einbeziehung in Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 solange nicht betroffen sind, wie derjenige Wirkstoff, der innerhalb einer Gruppe als erster vertrieben wurde, unter Patentschutz steht.

Die Gruppenbildung ist Aufgabe der gemeinsamen Selbstverwaltung (Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen), die Festsetzung der Festbeträge erfolgt durch die Spitzenverbände der Krankenkassen.

Vom Festbetragssystem werden derzeit etwa 50 % des gesamten GKV-Arzneimittelumsatzes und gut 60 % der zu Lasten der GKV verordneten Arzneimittel erfasst (vgl. SVRKAiG 2001).

Die Auswirkungen der Festbetragsregelungen führten zu einer Preisreduktion bei Markenpräparaten, die im Durchschnitt 13 bis 30 % höher ausfiel als der Preisrückgang bei den Generika nach Einführung der Festbetragsregelung (vgl. Pavcnik 2000: 20). Insofern sollen – auch nach Auffassung des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (SVRKAiG 2001: 27) – die Festbeträge im generikafähigen Marktsegment den Preisdruck auf patentfreie Original-Präparate relativ zu den Generika erhöhen. Sowohl die Einführung des Festbetragssystems als auch die Festsetzung der jeweiligen Festbeträge verändern die Preisbildungsstrategien und -prozesse und sind deshalb bei der Interpretation der Preiseffekte in den einzelnen Wirkstoffgruppen zu berücksichtigen.

Ansonsten wurde im Gesundheitsstrukturgesetz (GSG) für das Jahr 1993 eine 5-prozentige Absenkung der Arzneimittelpreise festgelegt, die im folgenden Jahr aufrechterhalten werden musste.

3.2.2 Auf das Verhalten der Ärzte gerichtete Instrumente

Budgetierung und Wirtschaftlichkeitsprüfung sind vor allem Steuerungsinstrumente, die das Ordnungsverhalten der Ärzte verändern und damit auf das Nachfrageverhalten Einfluss nehmen sollen. Zugleich modifizieren sie aber auch die Preisbildungsprozesse und beeinflussen die Wirkungsweise der oben formulierten Hypothesen.

3.2.2.1 Budgetierung

Mit dem 1993 in Kraft getretenen GSG wurde auch das Arzneimittelbudget eingeführt. Die Budgetierung bedeutete eine Leistungsbegrenzung und führte zu geänderten Preis- und Mengenanpassungsreaktionen von Herstellern, nicht zuletzt aufgrund eines veränderten Ordnungsverhaltens der

Ärzte³⁰, sodass dieser Eingriff in das Wirkungsgefüge des Arzneimittelmarkts ebenfalls bei der Überprüfung der Hypothesen zu berücksichtigen ist.

3.2.2.2 Wirtschaftlichkeitsprüfung

Bei der Wirtschaftlichkeitsprüfung nach §106 SGB V vereinbaren die Landesverbände der Krankenkassen und die Verbände der Ersatzkassen gemeinsam und einheitlich die Verfahren der Prüfung. Bezüglich des Konkretisierungsgrades der getroffenen Prüfungsvereinbarungen ist zwischen der Auffälligkeits- und der Zufälligkeitsprüfung zu unterscheiden, wobei meist nur die Vorgehensweise der Auffälligkeitsprüfung konkret geregelt ist. Vorrangig wird in der Auffälligkeitsprüfung die Vergleichsprüfung angewendet. Bei diesem Verfahren wird der Durchschnitt der Arzneimittelausgaben je Krankheitsfall, differenziert nach Fachgruppen, als Kriterium für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit herangezogen. Der Verdacht einer unwirtschaftlichen Verordnungstätigkeit ist gegeben, wenn der geprüfte Arzt den für seine Fachgruppe errechneten Durchschnitt in erheblichem Umfang überschritten hat. Nach herrschender Prüfpraxis zählt dabei eine Überschreitung um bis zu 20 % zur normalen Streubreite, während eine Überschreitung von 20 bis 40 bzw. 50 % als Übergangszone gilt. Jenseits dieser Übergangszone wird von Unwirtschaftlichkeit im Verordnungsgebaren ausgegangen.

3.2.2.3 Richtgrößenprüfung

Nach den in § 106 Abs. 3 SGB V festgelegten Vorgaben sind Prozentsätze der Überschreitungen von Richtgrößen zu bestimmen, von denen ab Prüfungen ohne Antrag durchgeführt werden können. Allerdings hat die Prüfung der Verordnungsweise nach Richtgrößen keine praktische Bedeutung erlangt, weil vielfach keine Richtgrößen festgelegt worden sind (mit der Ausnahme von Bayern).

3.2.3 Auf das Verhalten der Patienten gerichtete Instrumente

Die bestehende Zuzahlungsregelung für Arzneimittel für GKV-Versicherte, die das 18. Lebensjahr vollendet haben, sieht einen nach der Packungsgröße

³⁰ Das veränderte Ordnungsverhalten wurde u. a. durch die – allerdings nicht praktizierte – Möglichkeit einer Regressforderung induziert, nach der eine Budgetüberschreitung durch Erstattung aus der ärztlichen Gesamtvergütung zu kompensieren gewesen wäre.

gestaffelten Betrag (derzeit 4, 4,5 bzw. 5 Euro) vor, den alle von der Zuzahlung nicht explizit befreiten Patienten für die vom Vertragsarzt auf dem Rezept verordneten Arzneimittel entrichten müssen, wenn sie die Arzneimittel in der Apotheke gegen Vorlage des Rezeptes erhalten.

Zuzahlungen sind eine Form der Selbstbeteiligung der Versicherten an den Krankheitskosten, die – zumindest nach der Lehrbuchtheorie – das Bewusstsein stärken soll, dass eine Leistungsanspruchnahme in der GKV nicht kostenlos ist. Dies soll die aufgrund des Vollversicherungsschutzes möglicherweise allzu unbekümmerte Nachfrage dämpfen bzw. die Preiselastizität der Nachfrage erhöhen. Eine fehlende Preisreagibilität der Leistungsempfänger macht das Aufrechterhalten eines Anbieterwettbewerbs durch Preisdifferenzierung schwerer und verhindert unter Umständen das Erreichen effizienter Marktlösungen.

Die Steuerungsinstrumente, die bei der Regulierung des deutschen Arzneimittelmarktes zur Anwendung kommen, bewirken zusammengenommen, dass sich die Wettbewerbs-Bedingungen in Deutschland erheblich von denen auf andere Weise oder gar nicht regulierten Arzneimittelmärkten unterscheiden. Dies gilt insbesondere für das Festbetragssystem, das Arzneimittelbudget in Verbindung mit der Wirtschaftlichkeitsprüfung sowie die Zuzahlungsregelungen. So ist beispielsweise zu erwarten, dass die durch die Festbetragsregelungen gestiegene Bedeutung der Generika die Intensität des Wettbewerbs nach und sogar bereits vor Auslaufen des Patentschutzes verschärft und damit auch einen steigenden Innovationswettbewerb zwischen den Anbietern von Original-Wirkstoffen und Analoga nach sich ziehen kann.

3.2.4 Einführung der Instrumente im Zeitverlauf

Für die Einführung der genannten Steuerungsinstrumente sind das 1989 in Kraft getretene Gesundheits-Reformgesetz und das seit 1993 geltende Gesundheitsstrukturgesetz (GSG) entscheidende Meilensteine. Die dort getroffenen Regelungen bedeuten gegenüber den bis Ende der 80er Jahre geltenden Verhältnissen ordnungspolitisch bedeutsame Eingriffe, die von allen Beteiligten, insbesondere Ärzten und auch Patienten, deutlich wahrgenommen wurden. Während die durch Arzneimittel verursachten Ausgaben – wie im Übrigen auch die anderen Ausgabenbereiche – zuvor eine nur mäßige Beachtung fanden, rückte dieses Thema in den 90er Jahren in den Mittelpunkt der gesundheitspolitischen Diskussionen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die zeitliche Entwicklung der Einführung von Steuerungsinstrumenten.

Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die geänderten Bedingungen spürbare Effekte auch auf die Strategien der Preisbildung der pharmazeutischen Hersteller gehabt haben. Durch Eingriffe in die Preisbildung sowie durch die auf Ärzte und Patienten gerichteten Anreize ist zu erwarten, dass der Preis des Arzneimittels nach 1989 wesentlich stärker als zuvor einen Wettbewerbsparameter darstellt.

In Abschnitt 6.2.11 wird der Frage nachgegangen, ob sich dieser angenommene Einfluss tatsächlich anhand von quantifizierenden Befunden nachweisen lässt.

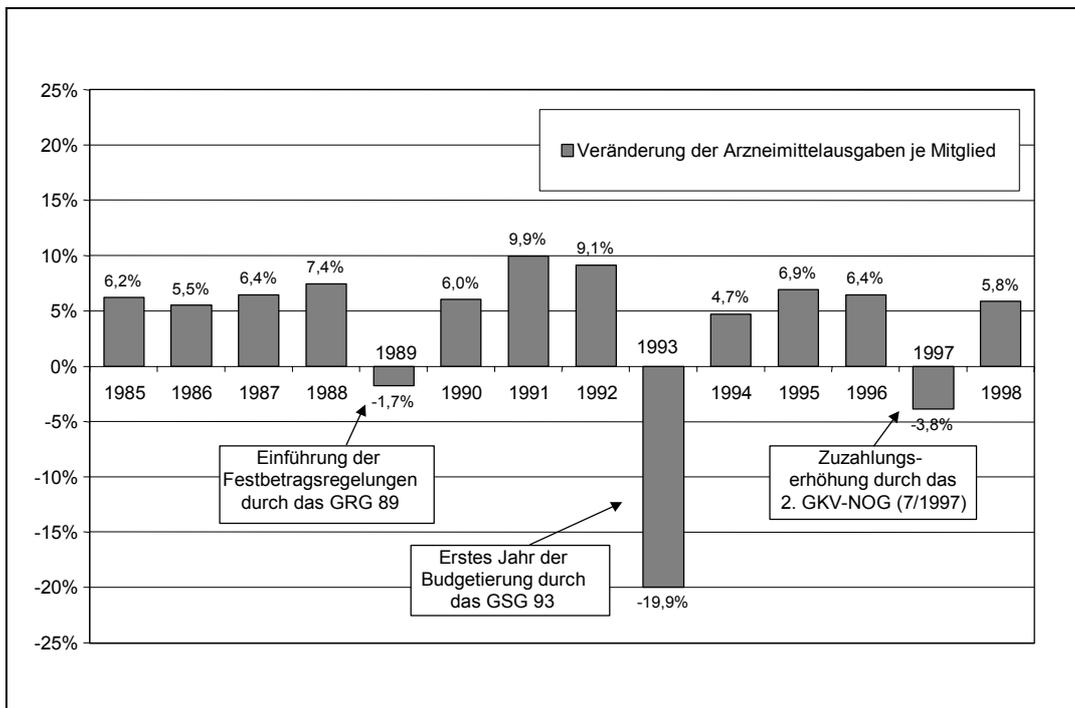
Tabelle 1: Regulierungsmaßnahmen zur Steuerung der Verordnung von Arzneimitteln 1967-2000

| Zeitraum | 1967-1975 | 1977 | 1981 | 1982 | 1989 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994-1996 | 1997-1998 | 1999-2000 |
|---|---|-----------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|---------|--|--|---|---|---|
| Gesetze | | | | | Gesundheitsreformgesetz | | | Gesundheitsstrukturgesetz | Krankenversicherungsbetragsentlastungsgesetz | 1. und 2. GKV-Neuordnungsgesetz | Gesetz zur Stärkung der Solidarität in der GKV; GKV-Gesundheitsreformgesetz 2000 |
| Preisvorschriften | | | | | | | | Preismoratorium und Preisabsenkung um 5 % bei Arzneimitteln ohne Festbetrag | Festschreibung der Preise bis 31.12.1994 | | |
| Festbetragsregelung | | | | | Stufe 1 | Stufe 2 | Stufe 3 | | | | |
| Beschränkung des verordnungsfähigen Arzneimittelsortimentes | | | | | Negativliste | | | (Positivliste geplant, später abgesagt) | | | |
| Wirtschaftlichkeitsprüfung | Prüfung nach Fachgruppen-Durchschnitten | | | | Einführung von Richtgrößen | | | Intensivierung der Richtgrößenprüfung | Ab 1995 Richtgrößenvereinbarung | | |
| Budgetierung | | | | | | | | Budgetierung: Bundesweite Ausgabenobergrenze mit Kollektivregress bei Überschreitung | Regional verhandelte Ausgabenobergrenze | Verhandelte Richtgrößen für einzelne Praxen | Regionale, gesetzlich gesetzte Ausgabenobergrenze |
| Weitere Maßnahmen | | | | | Transparenzvorschriften | | | | | | |
| Zuzahlungsregelungen | 1.- DM pro Rezeptblatt | 1.- DM pro Medikament | 1,50 DM pro Medikament | 2.- DM pro Medikament | 3.- DM pro Medikament | | 15 % bis zur Grenze von 15.- DM pro Medikament; Festbeträge für bestimmte Arzneimittel | Übergangsregelung: 10 % Zuzahlung pro Medikament (min. 3.- max. 10.- DM) | Zuzahlung abhängig von der Packungsgröße: N1: 3.- DM N2: 5.- DM N3: 7.- DM | Zuzahlung ab 1. bzw. 2. Halbjahr 1997: N1: 4 bzw. 9 DM N2: 6 bzw. 11 DM N3: 8 bzw. 13 DM | Zuzahlung seit 1.1.1999: N1: 8.- DM (4,- €) N2: 9.- DM (4,5 €) N3: 10.- DM (5,- €) |

Quelle: IGES

Die folgende Abbildung 1 zeigt anhand der Veränderung der GKV-Arzneimittelausgaben je Mitglied, dass die Einführung der verschiedenen Steuerungsinstrumente jeweils mit einem Rückgang der Arzneimittelausgaben gegenüber dem Vorjahr in Verbindung stand. Auch diese Effekte zeigen, dass sich das gesundheitspolitische Umfeld für die Preisbildung von Arzneimitteln seit 1989 deutlich verändert hat.

Abbildung 1: Veränderung der GKV-Arzneimittelausgaben je Mitglied gegenüber dem Vorjahr in Prozent, nur alte Bundesländer (1985 bis 1998)



4 Daten und methodisches Vorgehen

4.1 Definition des Begriffs Wirkstoffgruppe

Der zentrale Begriff, sowohl für die quantitative als auch für die qualitative Analyse, ist der Begriff der Wirkstoffgruppe mit dem gruppenbegründenden Original-Wirkstoff und den zugehörigen Analog-Wirkstoffen.

Die Studie definiert die Begründung einer neuen Wirkstoffgruppe mit der Markteinführung eines neuartigen Arzneimittelwirkstoffes, auch Original oder Erst-Innovation genannt. Ein neuartiger Arzneimittelwirkstoff zeichnet sich durch eine neue chemische Struktur, ein neues Wirkprinzip und eine neue Wirkung aus. Die neue Wirkung muss therapeutisch relevant sein, d. h., sie muss für Ärzte und Patienten deutlich wahrnehmbar sein. Diese Definition geht zurück auf Definitionen von Münnich und Frank (2000) und Fricke und Klaus (2000).

Substanzen, die zwar eine neue chemische Struktur haben, aber dasselbe Wirkprinzip wie das Original haben und diesem in ihrer Wirkung gleichen, werden als Analog-Wirkstoffe oder als Analoga eingestuft.

Die Bewertung einer Substanz als Original oder Analogon und die Zuordnung zu einer Wirkstoffgruppe ist ein aufwändiges Verfahren, das außer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten die Ergebnisse klinischer Studien und die Erfahrungen der Routineanwendung zu berücksichtigen hat. Die vorliegende Studie benützt als Ausgangspunkt die ATC-Klassifikation³¹ der WHO in der Fassung für den deutschen Arzneimittelmarkt. Dort sind die einzelnen Substanzen durch einen vierstelligen Code eindeutig identifiziert und durch dessen erste drei Stellen einer Wirkstoffgruppe zugeordnet. Das Original grenzt sich von den Analoga dadurch ab, dass es als erster Wirkstoff eingeführt worden ist. An manchen Stellen der Analyse waren Abweichungen von der Systematik der ATC-Klassifikation nötig, denn nicht immer fasst eine ATC3-Gruppe Analog-Wirkstoffe zusammen. Die Abweichungen von der Systematik der ATC-Klassifikation werden bei den entsprechenden Schritten im Studienablauf begründet.

³¹ Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation

4.2 Datengrundlage

Die Datenbasis für die Analysen von Mengen und Preisen bei mehr oder weniger starker Konkurrenz in einem Indikationsgebiet stellt der Bericht „Der Pharmazeutische Markt“ (DPM) des Instituts für Medizinische Statistik (IMS) dar. Dieser IMS-Bericht erfasst monatlich den Einkauf von Arzneimitteln der öffentlichen Apotheken. Basis bildet zum einen eine Vollerhebung der Einkäufe beim pharmazeutischen Großhandel (Grossogeschäft) und zum anderen eine repräsentative Stichprobe von ca. 1.500 Apotheken für die direkte Lieferung der Hersteller an die Apotheken (Direktgeschäft). Belieferungen der Krankenhausapotheken sind in der Datenbasis nicht enthalten.

Die Vollerhebung ist differenziert nach Herstellern, Präparaten, Handelsformen und Berichtsperioden. Aus den Handelsformen sind Darreichungsform, Stückzahl und Wirkstärke der einzelnen Einheit (in mg des Wirkstoffs) ableitbar. Den Präparaten sind ein IMS-spezifischer ATC-Code sowie das Markteinführungsdatum zugeordnet. Absatz- und Umsatzzahlen sind je Berichtsperiode vollständig nach sämtlichen Handelsformen aller Präparate differenziert.

Der Zugang zu den Daten erfolgte für die Jahre 1988 bis 2001 über elektronische Extrakte aus den Datenbanken „Dataview“ bzw. „Pharmaview“³². Für die Jahre 1977 bis 1987 wurden die DPM-Jahresberichte von IMS³³ herangezogen. Die Erfassung der Statistiken über die Jahre 1977 bis 1987 war wegen des hohen Differenzierungsgrades aufwändig.

Die Analyseperiode, die in allen drei Teilen der Quelle verfügbar war, ist das Kalenderjahr. Da dies nur jahresdurchschnittliche Preisermittlungen erlaubt, können kurzfristige Preisanpassungen nicht beobachtet werden.

Die Umsätze im DPM sind eine rechnerische Größe, die sich aus den Umsatzzahlen und den Herstellerabgabepreisen der einzelnen Handelsformen ergibt. Damit sind Effekte von rechtlichen Änderungen nicht in den Umsatzgrößen berücksichtigt. Störgrößen auf Preisreihen wie

- Änderung des Mehrwertsteuersatzes,
- Änderungen in den Handelsspannen von Großhandel oder Apotheke,
- Sondereffekte wie der Preisnachlass für das Beitrittsgebiet bis 1993 oder Effekte auf GKV-Ausgaben wie

³² Wir danken dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Berlin, für die Überlassung der Daten. Das Urheberrecht für die Daten besitzt die IMS GmbH (Frankfurt / M).

³³ Wir danken Herrn Laukant, Novartis Pharma Deutschland GmbH, für die Überlassung der Daten.

- Veränderungen bei den gesetzlichen Zuzahlungen

schlagen sich nicht in den rechnerischen Preisen dieser Untersuchung nieder.

Lediglich gesetzlich vorgeschriebene Einflüsse auf die Herstellerabgabepreise, die das gesamte Bundesgebiet betreffen, wirken sich auf die Umsatzgrößen aus (wie etwa die durch das Gesundheitsstrukturgesetz vorgeschriebene Absenkung 1993/94).

Die möglicherweise anders gestalteten Preise für die Krankenhausapotheken sind nicht Bestandteil der Datengrundlage.

4.3 Methodisches Vorgehen

4.3.1 Auswahl der Wirkstoffgruppen

Für die Auswahl der Wirkstoffgruppen waren vorbereitende Analysen notwendig. Die Analysen und ihre Ergebnisse sind in Abschnitt 5 dargestellt.

4.3.2 Auswahl der Wirkstoffe

Zu den ausgewählten Wirkstoffgruppen wurden über die Verknüpfung mit dem ATC3-Code alle zugehörigen Wirkstoffe aufgesucht (Tabelle 2). Die Differenzierung der Gruppe „R06AX – Andere systemische Antihistaminika“ in Wirkstoffe mit und ohne sedierende Eigenschaft erfolgte anhand pharmakologischer Standardwerke (Forth et al. 2000, Mutschler 2001). Alle Präparate, die die zu betrachtenden Wirkstoffe enthalten, wurden der „Roten Liste“ (Rote Liste Service GmbH 2001) und deren früheren Ausgaben entnommen.

Die Einstufung einzelner Präparate als Generika wurde anhand einschlägiger Indizes überprüft.³⁴

³⁴ Es wurden insbesondere die „Rote Liste“ (Rote Liste Service GmbH 1977 ff.) sowie die aktuellen Versionen der Gelben Liste Parmindex (MediMedia Neu-Isenburg) und des ifap-Index (ifap - Serviceinstitut für Ärzte und Apotheker GmbH) herangezogen. Es wurde davon ausgegangen, dass alle Präparate eines Wirkstoffs, die nach dem Eintritt der Original-Präparate auf den Markt kamen und nicht dem Co-Marketing zuzurechnen waren, als Generika einzustufen sind.

Präparate, die als Parallel- oder Re-Importe auf den deutschen Markt kommen, haben in den IMS-Daten eine spezielle Kennzeichnung und wurden gesondert behandelt. Gesondert berücksichtigt wurden auch in der DDR hergestellte Präparate mit patentierten Wirkstoffen, die nach dem Einigungsvertrag weiter hergestellt und verkauft werden konnten, in dieser Zeit also keine echten Generika waren und auch nicht immer als Co-Marketing-Produkte eingestuft werden konnten.

4.3.3 Zuordnung von Wirkäquivalenten

Um unterschiedliche Wirkstoffe in ihren Mengen und Preisen vergleichbar zu machen, benützt die Studie das Konzept der Äquivalenzfaktoren aus dem Verfahren zur Festlegung von Festbeträgen nach § 35 SGB V. Danach werden die Äquivalenzfaktoren auf der Grundlage von rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder anderen geeigneten Vergleichsgrößen festgelegt.

Wie Tabelle 2 zeigt, werden beispielsweise 1 mg Enalapril, 5 mg Captopril und 0,2 mg Trandolapril als äquivalente Dosen eingeschätzt. Die Division einer gewissen Menge Captopril (in mg) durch 5 ergibt somit die wirkäquivalente Menge Enalapril (mg); bei Trandolapril erhält man die äquivalente Enalapril-Dosis durch Multiplikation mit 5.

Die unter Benutzung der „Äquivalenzfaktoren“ umgerechneten Werte in Milligramm werden im Folgenden als „Wirkäquivalente“ (ohne Angabe einer Maßeinheit) bezeichnet. Die Preise der so berechneten äquivalenten Wirkstoffmengen dürfen für verschiedene Wirkstoffe einer Gruppe verglichen werden.

Für die Wirkstoffe aus den Gruppen der Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, der H₂-Blocker, der ACE-Hemmer, der Antihistaminika und der Oxicame, die sich in den Festbetragsgruppen der Stufe 2 oder 3 befinden, sind dort Äquivalenzfaktoren festgelegt (BKK-BV 2000).

Für Wirkstoffe, die sich in den Festbetragsgruppen der Stufe 1 befinden, sowie die Gruppen der Protonenpumpen-Inhibitoren und Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten, für die noch keine Festbeträge bestehen, wurden Äquivalenzfaktoren entsprechend der für die Festsetzung beschriebenen Methodik (BKK-BV 1997a, b) bestimmt (Tabelle 2).

Einige der „Äquivalenzfaktoren“ sind spezifisch für die jeweilige Darreichungsform; in der folgenden Tabelle sind bei den betreffenden Wirkstoffen die Darreichungsformen angegeben, für die der angegebene Umrechnungsfaktor gilt.

Tabelle 2: Wirkstoffe und Äquivalenzfaktoren

| Wirkstoff | Darreichungsform | „Äquivalenzfaktor“* |
|---|----------------------------|---------------------------|
| Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren | | (FB ab Jan. 1994) |
| Citalopram | | 0,13 |
| Fluoxetin | oral | 0,13 |
| Fluvoxamin | | 0,98 |
| Paroxetin | oral | 0,13 |
| Sertralin | | 0,325 |
| Zimelidin | oral | 1,3 |
| ACE-Hemmer | | (FB ab Jul. 1995) |
| Benazepril | | 1 |
| Captopril | | 5 |
| Cilazapril | | 0,25 |
| Enalapril | | 1 |
| Fosinopril | | 1,5 |
| Imidapril | | 1 |
| Lisinopril | | 1 |
| Moexipril | | 1,5 |
| Perindopril | <i>Perindopril-Erbumin</i> | 0,4 |
| | Perindopril | |
| | rechnerisch: | 0,334 |
| Quinapril | | 1 |
| Ramipril | | 0,25 |
| Spirapril | | 0,6 |
| Trandolapril | | 0,2 |
| Protonenpumpen-Inhibitoren | | (bisher ohne FB)** |
| Esomeprazol | | 1 |
| Lansoprazol | | 1,5 |
| Omeprazol | oral | 1 |
| Pantoprazol | oral | 2 |
| Rabeprazol | | 1 |
| nicht-sedierende Antihistaminika | | (FB ab Jul. 1994) |
| Astemizol | (Film-)Tabletten | 1 |
| Azelastin | | 0,4 |
| Cetirizin | (Film-)Tabletten | 1 |
| Fexofenadin | | 12 |
| Loratadin | (Film-)Tabletten | 1 |
| Mizolastin | | 1 |
| Terfenadin | (Film-)Tabletten | 12 |

| Wirkstoff | Darreichungsform | „Äquivalenzfaktor“* |
|---|-------------------------------|-----------------------------|
| H₂-Antagonisten | | (FB ab Jul. 1992) |
| Cimetidin | Tabl. / Kapseln | 8 |
| Famotidin | Tabl. / Kapseln | 0,4 |
| Nizatidin | | 3 |
| Ranitidin | Tabl. / Kapseln | 3 |
| Roxatidin | | 1,5 |
| Oxicate | | (FB ab Jan. 1992) |
| Piroxicam | Injektion | 0,02 |
| Piroxicam | oral | 0,02 |
| Piroxicam | rektal | 0,02 |
| Isoxicam | Injektion | 0,15 |
| Isoxicam | oral | 0,2 |
| Isoxicam | rektal | 0,2 |
| Lornoxicam | oral | 0,016 |
| Meloxicam | oral | 0,015 |
| Tenoxicam | oral | 0,02 |
| Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten | | (bisher ohne FB) *** |
| Zopiclon | oral | 0,75 |
| Zolpidem | Zolpidem-Tartrat: Zolpidem | 1,0 |
| | rechnerisch: | 0,803 |
| Zaleplon | oral | 1 |

Quelle: IGES nach BKK-BV (1997a, b, 2000) bzw. nach Fachinformationen der Hersteller

- * Für die Wirkstoffe, die bisher noch ohne Festbetrag sind, wurden zur Berechnung der Äquivalenzfaktoren die Dosisangaben herangezogen, die in der Roten Liste 2001/1 als Standarddosierung verzeichnet sind. Da für die einzelnen Wirkstoffe einer Gruppe z. T. differierende Indikationen genannt werden, wurde eine für die Wirkstoffe übliche und relevante Indikation ausgewählt, die für alle Wirkstoffe einer Gruppe gilt.
- ** Zur Berechnung der Äquivalenzfaktoren wurden die Dosierungen für die Indikationen Ulcus ventriculi und Refluxösophagitis gewählt. Spezielle Indikationen, die es nur für bestimmte Wirkstoffe gibt (z. B. Sodbrennen für Omeprazol oder „Behandlung der leichten Refluxkrankheit“ für Pantoprazol) und die abweichende, nicht äquivalente Dosierungen erfordern, konnten nicht berücksichtigt werden.
- *** Zur Berechnung der Äquivalenzfaktoren wurden die Dosierungen für die Indikation Schlafstörung bzw. Einschlafstörungen gewählt.

Die Umrechnungswerte aus der Festbetragsfestlegung sind für die Vergleichbarkeit von Preisen zwischen Wirkstoffen gemacht. Preisvergleiche zwischen Packungen mit unterschiedlichen Stückzahlen oder anderen Dosierungen werden über die Umrechnung der enthaltenen Mengen (mg) des einzelnen Wirkstoffs ermöglicht. Wir folgen diesem Vorgehen, indem wir

nicht Einzelpreise von Packungen oder Einheiten der Packung (z. B. Tabletten) analysieren, sondern rechnerische Preise je „Wirkäquivalent“.

4.3.4 Segmentierung der Teilmärkte

Der Durchschnittsbetrag der Preise je Wirkäquivalent ist in vielen Wirkstoffgruppen stark abhängig von den Absatzanteilen der einzelnen Handelsformen eines Präparates, beispielsweise von Zubereitungen, die unterschiedliche Wirkstoffmengen enthalten. Daher muss die eigentliche Preiskomponente von Einflüssen aus solchen Strukturkomponenten abgegrenzt werden.

Die Analyse konzentriert sich daher in jeder Wirkstoffgruppe auf eine Gruppe von Handelsformen, die sich im Preis je Wirkäquivalent deutlich von den anderen Handelsformen abgrenzen.

Die Klassifikation der Vielzahl von Handelsformen basiert auf den Charakteristika

- Darreichungsform (vergrößerte Beschreibung),
- Wirkäquivalentmenge je Einheit (z. B. einer Tablette) und
- der Stückzahl einer Packung.

Diese Charakteristika sind – insoweit Übereinstimmung in der Darreichungsform besteht – zwischen Wirkstoffen vergleichbar, weil die jeweilige Dosis der Wirkstoffe in Wirkäquivalentmengen umgerechnet wurden.

Die Klassifikationen wurde für die einzelnen Wirkstoffgruppen getrennt vorgenommen, die Segmentierung basiert auf dem statistischen Verfahren der „Automatic Interaction Detection“ und wurde mit entsprechender AID-Software durchgeführt. Im Ergebnis erhalten wir Gruppen von Handelsformen, die im Preis je Wirkäquivalent deutlich voneinander verschieden sind und innerhalb der Gruppe vergleichsweise ähnliche Preise aufweisen. Handelsformen von Importprodukten (oder gelegentlich auch von Generika), die außerhalb des Spektrums der Erstanbieter liegen, wurden nicht zugeordnet.

Im Zentrum der Untersuchungen steht dann bei jeder Wirkstoffgruppe diejenige Gruppe von Handelsformen, für die es die größte Zahl von Einzelwirkstoffen gibt. Im Zweifelsfall wird diejenige Gruppe gewählt, in der es die meisten Einzelwirkstoffe mit Generikum gibt. Führt auch dies nicht zur Entscheidung, wird – wie im Falle des Molsidomins (MOL) – die Gruppe mit der längsten Zeitreihe ausgewählt.

Tabelle 3 informiert über die Handelsform-Typen, die für die Untersuchung ausgewählt wurden. In der darauf folgenden Tabelle 4 werden die auf die jeweiligen Handelsform-Typen entfallenden Absatzmengen dargestellt. Die ausgewählten Typen sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Tabelle 3: Ausgewählte Handelsform-Typen

| Kürzel | Wirkstoffgruppe | Ausgewählte Handelsformen | Sonstige Handelsformen |
|---------------|-------------------------------------|--|---|
| SSRI | Selektive Serotonin-aufnahme-Hemmer | alle Tabletten / Kapseln mit mittlerer Dosierung | Filmtabl. mit niedriger Dosierung (ab 1984) bzw. hoher Dosierung (ab 1997), Lösungen / Suspensionen |
| ACE | ACE-Hemmer | Tabletten / Kapseln in zweithöchster Dosierung (10–14 mg Referenzwirkstoff je Einheit) | Dosierung Referenzwirkstoff je Einheit 1,25 / 2,5 / 5 / 20 mg und mehr |
| PPI | Protonenpumpen-Inhibitoren | Tabletten / Kapseln usw. mit mittlerer Dosierung | niedrige / hohe Dosierung, Lösung zur intravenösen Applikation |
| AHI | Antihistaminika der 2. Generation | (Film-)Tabletten, alle außer der höchsten Dosierung | Filmtabletten 15 mg Referenzwirkstoff, andere Darreichungsformen |
| H2B | H ₂ -Blocker | alle Arten von Tabletten und Kapseln, Brause-tabl. und Lösungen | andere Darreichungsformen |
| OXI | Oxycame | alle Arten von Tabletten und Kapseln, Pulver und Suppositorien | andere Darreichungsformen |
| AMI | Amiodaron | Tabletten (alle Wirkstärken) | andere Darreichungsformen |
| MOL | Molsidomin | Tabletten 2 mg | Tabl. 1 bzw. 4 mg, retard 8 mg |
| BRA | Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten | 10 mg Zaleplon und äquivalente Wirkstärken | 5 mg Zaleplon, 3,75 mg Zopiclon |

Quelle: IGES

Anmerkung: In keiner der Wirkstoffgruppen musste nach der Packungsgröße unterschieden werden. Die Preise je mg oder auch je Einheit differenzieren sich bei diesen Wirkstoffen erst durch die degressiven Aufschläge von Großhandel und Apotheke abhängig von der Packungsgröße.

Tabelle 4: Mengenanteile der Handelsformgruppen nach Wirkstoffgruppe

| Kurzbez. | Handelsformgruppe Nr. | | | | | | Gesamt |
|----------|-----------------------|--------------|--------------|------|------|------|--------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | ohne | |
| SSRI | 13,5% | 75,7% | 4,6% | 0,1% | – | 6,2% | 100% |
| ACE | 21,1% | 41,6% | 26,4% | 7,7% | 0,0% | 3,1% | 100% |
| PPI | 7,7% | 76,0% | 8,6% | 0,0% | – | 7,7% | 100% |
| AHI | 1,8% | 90,8% | 2,9% | 0,5% | – | 4,0% | 100% |
| H2B | 97,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | – | 3,0% | 100% |
| OXI | 91,1% | 1,7% | 0,3% | – | – | 6,9% | 100% |
| AMI | 99,8% | 0,1% | – | – | – | 0,1% | 100% |
| MOL | 86,3% | 3,2% | 10,0% | 0,3% | 0,0% | 0,2% | 100% |
| BRA | 0,4% | 93,8% | – | – | – | 5,7% | 100% |

Quelle: IGES-Berechnungen

Anmerkung: Anteile an den Wirkäquivalentmengen einer Wirkstoffgruppe;
alle Produkte, alle Perioden bis Sommer 2001 umfassend

5 Ergebnisse I: Vorbereitende Analysen

Gegenstand dieses Teils der Analyse ist die Frage nach der Dynamik der Innovationstätigkeit. Im Einzelnen werden folgende Fragen gestellt:

- a. Wie häufig wurden zuvor nicht bekannte Wirkstoffe auf den Markt gebracht?
- b. Wie häufig kam es vor, dass durch neue Wirkstoffe ein zuvor unbekanntes Therapieprinzip begründet wurde?
- c. Wie häufig wurden Analog-Wirkstoffe auf den Markt gebracht? Hierbei wird – entsprechend der Zielsetzung der Studie – ein besonderer Schwerpunkt auf die Frage gelegt, wie oft dies in Wirkstoffgruppen der Fall war, in denen auch Generika auf dem Markt waren.

Empirische Grundlage sind im Wesentlichen die jährlich erscheinenden Monographien von Fricke und Klaus (1982, 1983, 1985, 1986¹, 1986² für die Jahre von 1980 bis 1985) sowie der Arzneiverordnungs-Report (Schwaabe und Paffrath 1987 ff.), in denen für jedes Jahr Listen der in der Bundesrepublik Deutschland eingeführten Fertigarzneimittel³⁵ mit neuen Wirkstoffen publiziert werden.

Außerdem wird am Beispiel der ACE-Hemmer die zeitliche Abfolge der Entwicklung der Wirkstoffgruppe nach der Patentierung des Originals umrissen: Der Abschnitt 5.5 beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit eine „nachahmende“ Forschung stattfindet und ob und wie sie von der rein genuinen Forschung abzugrenzen ist.

³⁵ Dabei handelt es sich in der Regel um Monopräparate. Ausnahmen bilden Präparate mit neuen Wirkstoffen, deren Anwendung nur in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff sinnvoll ist und die auch therapeutisch überwiegend als Kombinationspräparate eingesetzt werden. Bspw. erweitern die in dem betrachteten Zeitraum eingeführten Beta-Lactamasehemmer das Wirkspektrum von Penicillin-Antibiotika. Die Anwendung von Beta-Lactamasehemmern ist daher nur sinnvoll, wenn sie zusammen mit Penicillin-Antibiotika eingesetzt werden, was wiederum überwiegend in Form von Kombinationspräparaten geschieht (z. B. Clavulansäure / Amoxicillin).

5.1 Übersicht über neue Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen

Ausgegangen wurde bei der Analyse von den zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.2000 erstmals³⁶ eingeführten neuen Wirkstoffe, für die ein Einführungsdatum eindeutig festzustellen war. Dies waren insgesamt 579 Wirkstoffe.

Von der weiteren Betrachtung wurden jedoch verschiedene Gruppen von Wirkstoffen ausgeschlossen:

- 81 Wirkstoffe, die am 1.1.2001 (Rote Liste 2001/1) nicht mehr am Markt waren,
- 41 Wirkstoffe, die zwar neu waren, aber letztlich aufgrund ihrer Eigenschaft keine analogen Wirkstoffe nach sich ziehen können (wie z. B. Impfstoffe, Antidote, Phytopharmaka, Infusionszusätze) oder zu den Diagnostika gehören,
- vier Wirkstoffe, denen in der ATC-Klassifikation noch kein Code zugewiesen worden war.

Damit wurden insgesamt 453 Wirkstoffe in die Betrachtung aufgenommen und hinsichtlich der Frage „Original oder Analogon?“ eingeteilt. Die Einteilung erfolgte in erster Linie nach der ATC-Klassifikation. Der jeweils zuerst auf dem Markt erscheinende Wirkstoff innerhalb einer auf der ATC3-Ebene gebildeten Gruppe³⁷ wurde als Original-Wirkstoff gewertet. In einzelnen Fällen wurden Untergruppen innerhalb einer auf der ATC3-Ebene definierten Gruppe gebildet, um der Differenziertheit der Wirkstoffe gerecht zu werden.

Darüber hinaus wurden auch solche Wirkstoffe als „Originale“ gewertet, die zwar aufgrund ihrer Neuartigkeit noch keine ATC3-Gruppe begründen

³⁶ Nicht berücksichtigt werden konnten bereits eingeführte Wirkstoffe, die wegen einer neuen Indikation in den angegebenen Quellen aufgeführt sind. Diese neuen Indikationen können durchaus innovativen Charakter haben, finden sich aber nicht regelmäßig in den verwendeten Quellen. Bsp.: Clonidin wurde 1966 zur Behandlung der Hypertonie eingeführt. 1979 folgte ein weiteres Clonidin-Präparat zur Migräneprophylaxe (Fricke & Klaus 1982), und 1987 wurde ein drittes Clonidin-Präparat zur Behandlung des akuten Opiatentzugsyndroms eingeführt, das jedoch im Arzneiverordnungsreport 1988 (Schwabe & Paffrath 1987 ff.) nicht als neuer Wirkstoff aufgeführt ist.

³⁷ Die ATC3-Ebene ist die vorletzte Ebene in der Klassifikation und bezeichnet die chemisch-therapeutische Untergruppe, z. B. steht der ATC3-Code A02BC für Protonenpumpen-Inhibitoren.

konnten, aber das Potenzial dazu haben. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um Wirkstoffe, die von Fricke und Klaus der Gruppe „A“³⁸ zugeteilt worden sind. Das heißt jedoch nicht, dass alle von Fricke und Klaus zur Gruppe „A“ gezählten Wirkstoffe in der vorliegenden Untersuchung als potenzielle ATC3-Gruppengründer bewertet wurden.

Insgesamt 113 Wirkstoffe (22,7 %) waren als neuartig zu bezeichnen, darunter

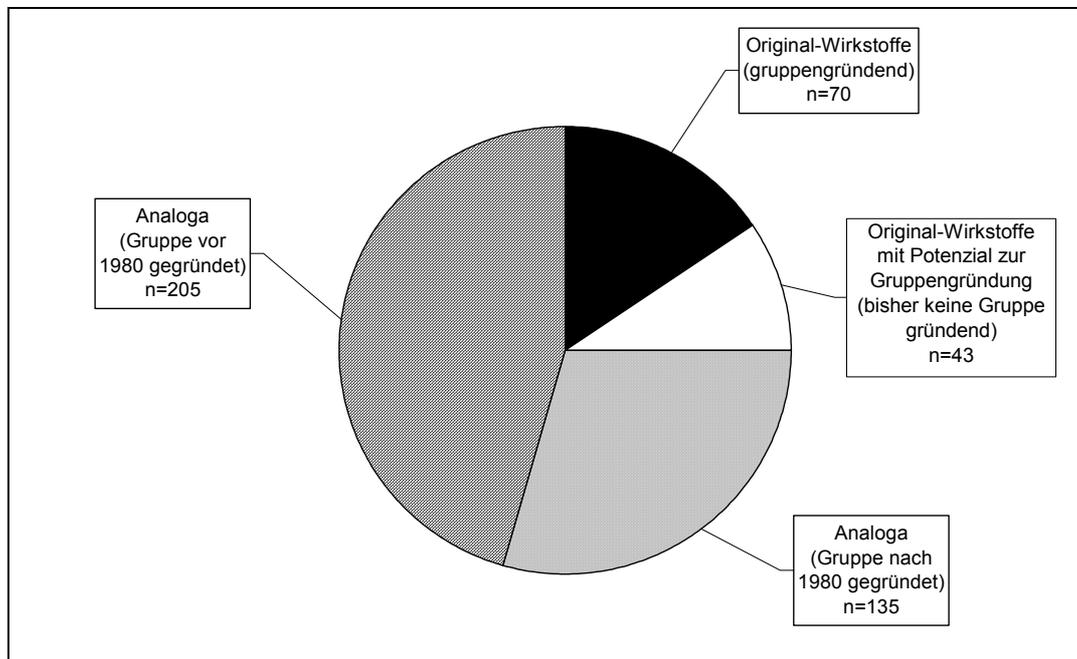
- 70 Wirkstoffe, die ein neues Therapieprinzip und damit eine eigene Wirkstoffgruppe begründeten und
- 43 Wirkstoffe, die ebenfalls ein neues Therapieprinzip begründeten, aber in der Systematik der ATC-Klassifikation aufgrund ihrer Neuartigkeit noch anderen Wirkstoffgruppen zugeordnet sind, aber in Zukunft möglicherweise eine eigene Wirkstoffgruppe begründen werden.

Insgesamt 340 Wirkstoffe wurden bereits bestehenden Wirkstoffgruppen zugeordnet, darunter

- 205 Wirkstoffe aus solchen Wirkstoffgruppen, die *vor* und
- 135 Wirkstoffe, die *nach* 1980 begründet worden sind.

³⁸ Gruppe "A" bedeutet, dass der Wirkstoff eine innovative Struktur bzw. ein neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz aufweist. (z. B. Fricke und Klaus 2000, S. 12).

Abbildung 2: Zusammenfassende Klassifizierung von Wirkstoffen, die zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.2000 eingeführt wurden und am 1.1.2001 noch am Markt waren (n=453)



Quelle: IGES-Berechnungen

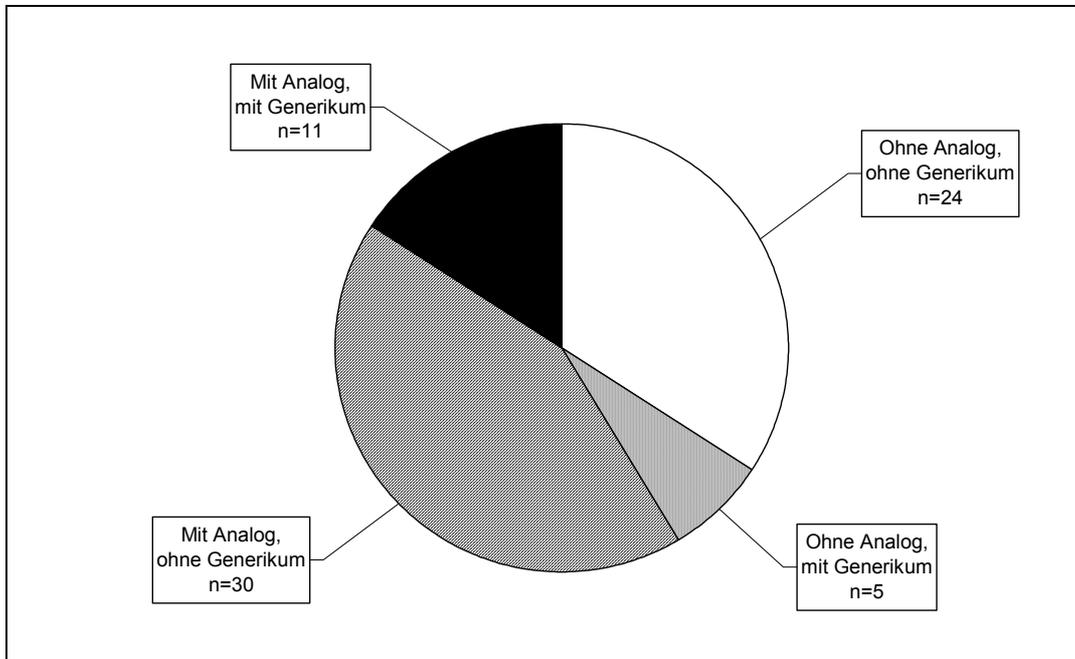
5.2 Das Verhältnis von Original-Wirkstoffen zu Analoga und Generika

Eine vertiefende Betrachtung der 70 Wirkstoffgruppen, die zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.2000 begründet wurden, ergibt, dass in

- 41 Gruppen ein Analog-Wirkstoff entstanden ist und dass in
- 29 Gruppen dies nicht der Fall war.

Unter den 41 Gruppen mit einem Analog-Wirkstoff waren aber nur elf Gruppen, in denen am Ende des Beobachtungszeitraumes auch ein Generikum zur Verfügung stand (s. Abbildung 3).

Abbildung 3: Klassifizierung der Wirkstoffgruppen, die zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.2000 in Deutschland neu gegründet wurden (n=70)

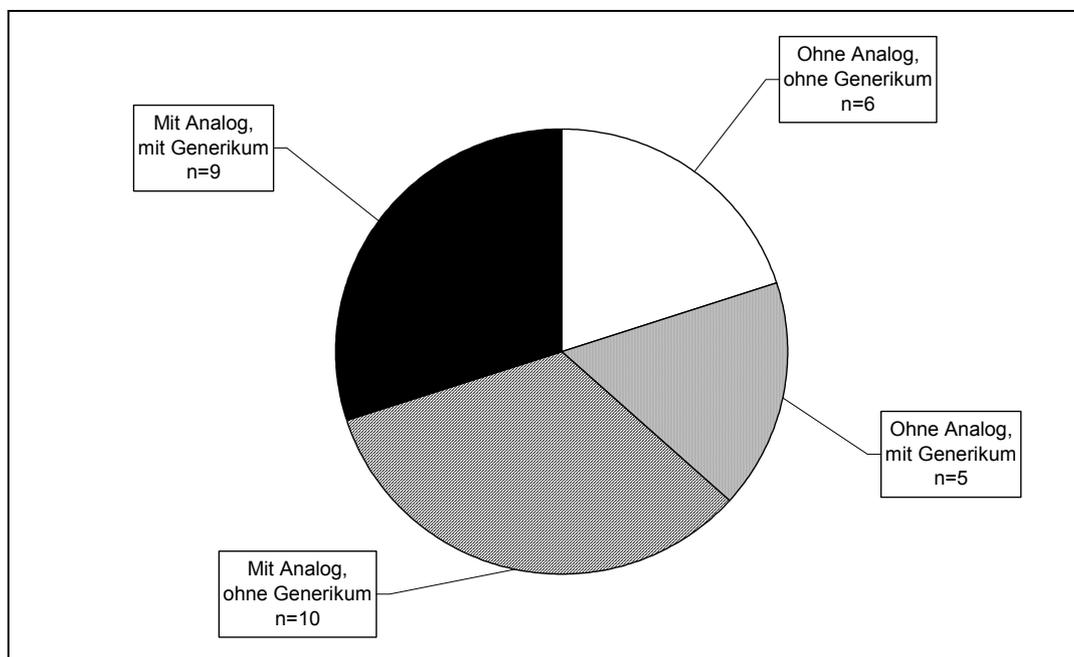


Quelle: IGES-Berechnungen

Die Betrachtung wird noch einmal wiederholt für diejenigen Gruppen, in denen am Ende des Betrachtungszeitraums (31.12.2000) aufgrund des Ablaufs des Patentschutzes theoretisch ein Generikum zur Verfügung hätte stehen können. Betrachtet man daher nur jene 30 Wirkstoffgruppen, die bis zum 1.1.1989 auf den Markt gekommen sind, zeigt sich, dass

- in 19 Gruppen ein Analog-Wirkstoff entstanden ist. Darunter sind
- neun Gruppen, in denen neben einem Analog-Wirkstoff auch ein Generikum zur Verfügung stand.

Abbildung 4: Klassifizierung der Wirkstoffgruppen, die zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.1988 gegründet wurden (n=30)



Quelle: IGES-Berechnungen

5.3 Die Entstehung von Analog-Wirkstoffen in Wirkstoffgruppen mit Generika

Zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.2000 wurden in Deutschland³⁹ insgesamt 16 Wirkstoffgruppen begründet, in denen am Ende des Zeitraums Generika zur Verfügung standen (vgl. Abbildung 3). Hinsichtlich der Entstehung von Analog-Wirkstoffen kann beobachtet werden, dass in

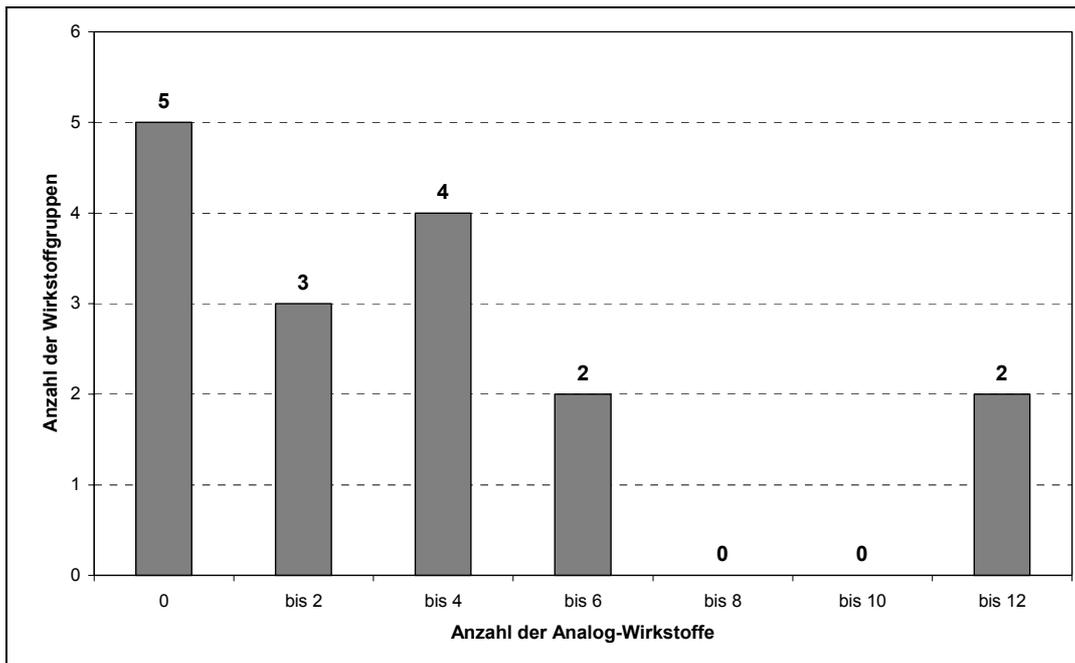
- fünf Gruppen *kein* Analog-Wirkstoff, in
- neun Gruppen bis zu sechs und in
- zwei Gruppen 12 Analog-Wirkstoffe eingeführt worden sind.

Die folgende Abbildung 5 zeigt die Anzahl der Analog-Wirkstoffe in diesen insgesamt 16 Wirkstoffgruppen. Tabelle 5 gibt in zeitlicher Abfolge einen Überblick über die Anzahl der Analog-Wirkstoffe in denjenigen 11 Grup-

³⁹ Die Situation in der ehemaligen DDR vor der Wiedervereinigung wird nicht gesondert berücksichtigt.

pen, in denen am Ende des Beobachtungszeitraumes Generika *und* Analog-Wirkstoffe verfügbar waren. Eine Aufstellung über die einzelnen Wirkstoffe, die in diesen 11 Gruppen eingeführt wurden, ist der Tabelle 48 im Anhang zu entnehmen.

Abbildung 5: Anzahl der Analog-Wirkstoffe in Wirkstoffgruppen, in denen ein Generikum zur Verfügung stand (n=16)



Quelle: IGES-Berechnungen

Im Mittel kamen damit pro Wirkstoffgruppe, in der Generika zur Verfügung standen, 3,1 Analog-Wirkstoffe auf den Markt. Wenn man die Zahl der Analog-Wirkstoffe auf die beobachtbare Zeit normiert, findet man, dass in den 16 Wirkstoffgruppen im Mittel jeweils alle 6,6 Jahre ein neuer Analog-Wirkstoff auf den Markt gebracht wurde.

In den Gruppen ACE-Hemmer (Original-Wirkstoff Captopril) und Fluorchinolonantibiotika (Original-Wirkstoff Norfloxacin) wurden wesentlich mehr Analog-Wirkstoffe als in den anderen Gruppen eingeführt. Vor allem die ACE-Hemmer haben daher in der Vergangenheit stark das Bild des „Me-too“-Wettbewerbes geprägt. Unterdurchschnittlich (≤ 4) wenig Analog-Wirkstoffe finden sich dagegen in allen anderen Gruppen außer in den Gruppen der Bisphosphonate (Original-Wirkstoff Etidronsäure) und der Antihistaminika der 2. Generation (Original-Wirkstoff Terfenadin).

Tabelle 5: Wirkstoffgruppen, die seit den 80er Jahren neu auf den Markt kamen und sowohl Generika als auch Analog-Wirkstoffe aufwiesen (n=11)

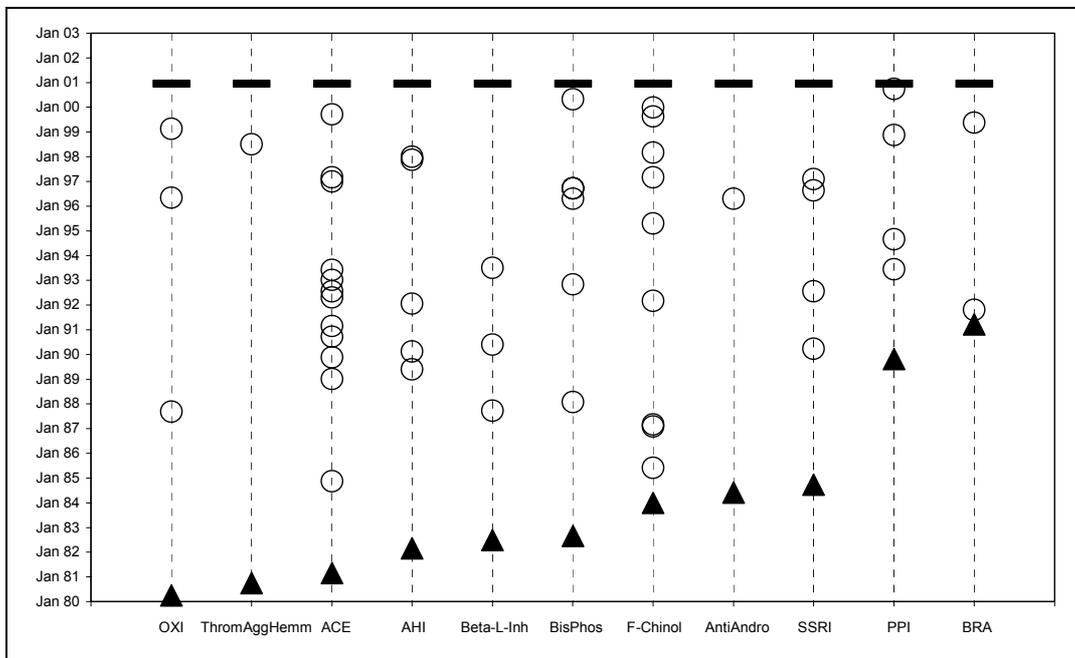
| Wirkstoff | Wirkstoffgruppe | Kurzform in Analysen | Datum der Markteinführung | Anzahl der Analog-Wirkstoffe | |
|---------------|---|----------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | | | | gesamt | am 1.1.2001 noch auf dem Markt |
| Piroxicam | Oxicame | OXI | Apr 80 | 4 | 3 |
| Ticlopidin | Thrombozytenaggregationshemmer | | Okt 80 | 1 | 1 |
| Captopril | ACE-Hemmer | ACE | Mrz 81 | 12 | 12 |
| Terfenadin | Antihistaminika der 2. Generation | AHI | Mrz 82 | 6 | 5 |
| Clavulansäure | Beta-Lactamase-Hemmer | | Jul 82 | 3 | 3 |
| Etidronsäure | Bisphosphonate | | Sep 82 | 6 | 6 |
| Norfloxacin | Fluorochinolone | | Jan 84 | 12 | 9 |
| Flutamid | Antiandrogene | | Jan 84 | 1 | 1 |
| Fluvoxamin | Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer | SSRI | Okt 84 ⁴⁰ | 4 | 4 |
| Omeprazol | Protonenpumpen-Inhibitoren | PPI | Nov 89 | 4 | 4 |
| Zopiclon | Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten | BRA | Apr 91 | 2 | 2 |
| Gesamt | | | | 55 | 50 |

Quelle: Verschiedene Quellen

Abbildung 6 zeigt die zeitliche Abfolge aller Analog-Wirkstoffe innerhalb der beobachtbaren Zeit.

⁴⁰ Der erste Original-Wirkstoff (Zimelidin) war nur 1982 und 1983 auf dem Markt, blieb aber singulär. Das Fluvoxamin kam als zweiter Original-Wirkstoff 1984 auf den Markt; ihm traten analoge Wirkstoffe zur Seite, die mit Fluvoxamin zu einer Wirkstoffgruppe (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) zusammengefasst wurden. Fluvoxamin wird daher als gruppenbegründender Wirkstoff angesehen.

Abbildung 6: Übersicht über die Abfolge der Einführung der Original-Wirkstoffe (Dreiecke) und der 50 Analog-Wirkstoffe (Ringe), die am 1.1.2001 in den elf Wirkstoffgruppen auf dem Markt sind, in denen Analoga *und* Generika zur Verfügung stehen



Quelle: IMS, IGES-Berechnungen

5.4 Begründung für die Auswahl der in den folgenden Analysen betrachteten Gruppen

Aufgrund der Vielfalt des Arzneimittelmarktes konnten die angestrebten qualitativen und quantitativen Analysen nur für eine begrenzte Auswahl von Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen durchgeführt werden.

Vor dem Hintergrund der Fragestellungen wurde besonderer Wert darauf gelegt, dass die Zeiträume vor und ab 1989 berücksichtigt sind und dass vor allem solche Wirkstoffgruppen ausgewählt wurden, zu denen aus aktueller Sicht sowohl Analog-Wirkstoffe als auch Generika auf dem Markt sind. Zu Vergleichszwecken wurden außerdem zwei Wirkstoffe mit einem Generikum ausgewählt, die bezüglich ihres Wirkmechanismus einzigartig und daher in gewissem Sinne konkurrenzlos sind.

Die folgende Tabelle 6 zeigt im Überblick die ausgewählten Wirkstoffgruppen und die für ihre Auswahl wichtigen Kriterien sowie ihre Rolle in den drei verschiedenen Analyseteilen.

Tabelle 6: Ausgewählte Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen nach Auswahlkriterien und ihre Berücksichtigung in den drei verschiedenen Analyseteilen

| Zeitraum | Anzahl (n) der neu auf den Markt getretenen Wirkstoffgruppen | Auswahl in der Studie | qual. Analyse | quant. Analyse | Analyse der Effekte auf die Ausgaben |
|-------------------------|--|--|---------------|-----------------------|--------------------------------------|
| bis 1.1.1980 | nicht bekannt | H2B (ANA,GEN) MOL (GEN) | | x x | |
| 1.1.1980 bis 31.12.1988 | 9 (ANA,GEN) 5 (GEN) | SSRI (ANA,GEN) ACE (ANA,GEN) AHI (ANA,GEN) OXI (ANA,GEN) AMI (GEN) | x x x | x x x x x | |
| 1.1.1989 bis 31.12.2000 | 2 (ANA,GEN) | PPI (ANA,GEN) BRA (ANA,GEN) | | x x | x x |

ANA: Analoga am Ende des Beobachtungszeitraumes (31.12.2000) auf dem Markt

GEN: Generika am Ende des Beobachtungszeitraumes (31.12.2000) auf dem Markt

MOL: Molsidomin

AMI: Amiodaron

Quelle: IGES

Für die Analyse der Ausgabeneffekte wurden aufgrund der in den verschiedenen Zeiträumen sehr unterschiedlichen Wettbewerbs-Situationen nur die Wirkstoffgruppen herangezogen, die nach dem 1.1.1989 neu auf den Markt kamen. Die in den 80er Jahren neu auf den Markt getretenen Wirkstoffgruppen wurden nicht analysiert, da die Ergebnisse lediglich historischen Charakter hätten. Nur aus den beiden neuesten Gruppen können Aussagen über die gegenwärtige Situation abgeleitet werden.

Von den (zwischen 1.1.1980 und 31.12.2000) 11 neu gegründeten Wirkstoffgruppen mit Analoga und Generika waren fünf Gruppen für die Analyse nicht geeignet, weil zwischen Mitgliedern der Gruppe keine echte Konkurrenz zu erwarten ist oder weil der Original-Wirkstoff über sehr lange Zeiträume allein am Markt war (Tabelle 7).

Von den in der quantitativen Analyse berücksichtigten Wirkstoffgruppen sollten drei einer qualitativen Analyse unterzogen werden. Hierzu wurden von den in Tabelle 5 gelisteten Wirkstoffgruppen die mit der größten Anzahl von Wirkstoffen ausgewählt: Dies sind die Gruppen ACE, AHI, SSRI sowie PPI (Bisphosphonate und Fluorochinolone wurden nicht für die quantitative und daher auch nicht für die qualitative Analyse ausgewählt).

Der Wirkstoffgruppe der SSRI wurde gegenüber der Gruppe der PPI der Vorzug gegeben, denn aus dieser Gruppe haben – unter Einbeziehung des Zimelidin – insgesamt sechs Wirkstoffe den Weg auf den deutschen Markt gefunden.

Tabelle 7: In der Analyse nicht berücksichtigte Wirkstoffgruppen mit Analoga und Generika (Markteinführung zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.2000)

| Wirkstoff | Gruppe | ATC3-Code | Begründung |
|---------------------------------------|--|------------------|---|
| Ticlopidin (1980) | ADP-Rezeptor-Antagonisten in der ATC-Gruppe „Thrombozyten-Aggregationshemmer, excl. Heparin“ | B01AC | Neben dem Original nur ein Analogon, das erst 18 Jahre nach dem Original auf den Markt gekommen ist, daher keine quantitative Analyse der Effekte der Analoga-Preise möglich. |
| Clavulansäure / Amoxicillin (1982) | Kombination von Penicillinen mit Beta-Lactamase-Hemmern | J01CR | Trotz des analogen Wirkmechanismus unterschiedliche Wirkungsspektren (Antibiotika); wegen fehlender Konkurrenz keine quantitative Analyse möglich. |
| Norfloxacin (1984) | Fluorchinolone | J01MA | s. Clavulansäure / Amoxicillin |
| Etidronsäure (1982) | Bisphosphonate | M05BA | Keine einheitliche Indikation, sodass die Wirkstoffe nicht analog eingesetzt werden; wegen fehlender Konkurrenz keine quantitative Analyse möglich. |
| Flutamid (1984) | Antiandrogene | L02BB | Neben dem Original nur ein Analogon, das erst 12 Jahre nach dem Original auf den Markt kommt, daher keine quantitative Analyse der Effekte der Analoga-Preise möglich. |

Quelle: IGES

5.5 Parallelforschung oder nachahmende Forschung: Analyse der zeitlichen Entwicklung einer Wirkstoffgruppe am Beispiel der ACE-Hemmer

Im Rahmen der gesundheitspolitischen Kontroverse über die Rolle von Analog-Präparaten in der gesetzlichen Krankenversicherung spielt die Frage eine zentrale Rolle, ob patentgeschützten Arzneimitteln generell das Privileg der nicht reglementierten Preisgestaltung zugestanden werden soll. Dieses Privileg wird derzeit gewährt, um den Herstellern von innovativen Arzneimitteln die Möglichkeit zu bieten, über den Preis die in der Regel hohen Ausgaben für deren Erforschung und Entwicklung zu refinanzieren.

5.5.1 Definitive Abgrenzung

Im Hinblick auf Analog-Präparate wird häufig argumentiert, dass das Privileg der freien Preisgestaltung dann nicht gerechtfertigt ist, wenn es sich um Wirkstoffe handelt, deren Entwicklung mit einem deutlich geringeren Risiko und einem deutlich geringeren Aufwand behaftet ist. Der Entwicklungsaufwand wird dann als eher gering angenommen, wenn

- die Struktur-Wirkungsbeziehung der Wirkstoffgruppe bekannt ist,
- es eindeutige Indikatoren gibt, dass die klinische Entwicklung positiv abgeschlossen werden kann und
- wenn es bereits Präparate gibt, die Erfolg am Markt zeigen.

Dies bedeutet, dass das Risiko für einen potenziellen Anbieter von Analog-Präparaten geringer wird, wenn

- das Patent eines Original-Wirkstoffes angemeldet ist und/oder dessen chemische Struktur bekannt ist, sodass daran angeknüpft werden kann,
- die klinische Entwicklung eines Original-Wirkstoffes durch die Zulassung bei einer Zulassungsbehörde positiv abgeschlossen worden ist,

- der Erfolg eines Wirkstoffes am Markt beobachtet werden kann durch steigende Absätze bzw. andere Indikatoren, darunter auch solche, die die Sicherheit eines Arzneimittels anzeigen.

Andererseits steigt das Risiko des potenziellen Anbieters eines Analog-Wirkstoffes in dem Maße, wie der eingeführte Original-Wirkstoff und ggf. andere Analoga bereits erfolgreich am Markt sind.

Forschung und Entwicklung eines Wirkstoffes spielen sich zunehmend in einem weltweit vernetzten System der unterschiedlichsten Wissenschaftseinrichtungen ab. Es wird daher immer weniger wahrscheinlich, dass ein Wirkstoff unbeobachtet von Individuen oder Gruppen synthetisiert oder gar klinisch getestet werden kann. Aufgrund der globalen Interaktion der Wissenschaft wird es daher in zunehmendem Maße schwierig werden, von einerseits rein genuiner und andererseits rein nachahmender Forschung zu sprechen. Tabelle 8 zeigt die Definitionen jeweils *rein* genuiner bzw. *rein* nachahmender Forschung.

Tabelle 8: Unterscheidung zwischen Parallelforschung und nachahmender Forschung auf der Basis des Status bei Beginn eines F&E-Programmes eines Arzneimittelherstellers

| Status bei Beginn eines F&E-Programmes | Rein genuine Forschung bzw. Parallelforschung | Rein nachahmende Forschung |
|---|---|---|
| • Bestehende Patente | Es gibt noch keine Patente von Vorbildern einer Wirkstoffgruppe | Patente existieren |
| • Behördliche Zulassung ist erreicht | Ähnliche Wirkstoffe sind noch nicht zugelassen | Ähnliche Wirkstoffe sind bereits zugelassen |
| • Markterfolg belegt Nachfrage und Sicherheit | Ähnliche Wirkstoffe sind noch nicht am Markt | Ähnliche Wirkstoffe zeigen Umsatzpotenzial und Arzneimittelsicherheit |

Quelle: IGES

Auf der Basis dieser Definitionen soll nun die Frage gestellt werden, wie sich die Entwicklung der seit den 80er Jahren erfolgreichsten Wirkstoffgruppe der ACE-Hemmer, der auch im Rahmen dieser Studie die breiteste Aufmerksamkeit zu Teil wird – im Hinblick auf die Unterscheidung „genuine Forschung / nachahmende Forschung“ charakterisieren lässt.

5.5.2 Entwicklung der Patentanmeldungen

Das Patent für Captopril, dem ersten erfolgreichen ACE-Hemmer, wurde in den USA der Firma Squibb (heute Bristol-Myers Squibb) am 13. Februar 1976 erteilt. Vorausgegangen war eine Forschungstätigkeit, die sich bis 1968 zurückdatieren lässt und 1973 wegen geringer Aussicht auf wirtschaftlichen Erfolg beinahe abgebrochen worden wäre (Cushman und Ondetti 1991). Im Folgenden werden diejenigen zwölf analogen Wirkstoffe betrachtet, die auf dem deutschen Markt eingeführt wurden. Darüber hinaus gibt es weltweit noch mindestens vier weitere Wirkstoffe, die bisher überwiegend im japanischen Raum vertrieben werden.

Die Patente dieser zwölf analogen Wirkstoffe wurden insgesamt neun verschiedenen Unternehmen erteilt, darunter auch Bristol-Myers Squibb, das den Original-Wirkstoff entwickelt hat. Abgesehen von den Patenten für Enalapril und Lisinopril, die knapp drei Jahre später erteilt wurden, verteilte sich die übrige Aktivität auf den Zeitraum zwischen 4,5 und 6,3 Jahren nach Erteilung des Captopril-Patents (siehe Tabelle 9). Insgesamt drei Unternehmen ließen jeweils am selben Tag oder sehr kurz hintereinander zwei Wirkstoffe patentieren.

Tabelle 9: Wirkstoffe nach ihrer Patentierung

| | Wirkstoff | Patenthalter | Patenterteilung | Zeit nach Captopril-Patent (Jahre) |
|-----------|------------------|----------------------|------------------------|---|
| Original | Captopril | Bristol-Myers Squibb | 13.02.76 | |
| Analog 01 | Enalapril | MSD Sharp & Dohme | 11.12.78 | 2,8 |
| Analog 02 | Lisinopril | MSD Sharp & Dohme | 11.12.78 | 2,8 |
| Analog 03 | Perindopril | Servier | 31.07.80 | 4,5 |
| Analog 04 | Quinapril | Pfizer | 03.10.80 | 4,6 |
| Analog 05 | Moexipril | Pfizer | 03.10.80 | 4,6 |
| Analog 06 | Spirapril | Schering-Plough | 23.10.80 | 4,7 |
| Analog 07 | Fosinopril | Bristol-Myers Squibb | 04.12.80 | 4,8 |
| Analog 08 | Benazepril | Novartis | 11.08.81 | 5,5 |
| Analog 09 | Ramipril | Aventis | 05.11.81 | 5,7 |
| Analog 10 | Trandolapril | Aventis | 29.12.81 | 5,9 |
| Analog 11 | Cilazapril | Roche | 12.05.82 | 6,2 |
| Analog 12 | Imidapril | Tanabe | 24.05.82 | 6,3 |

Quelle: Pharmaprojects, IMS World R&D Focus; The Merck Index

5.5.3 Von der Patentierung zur Markteinführung

Zwischen der Patentierung eines Wirkstoffes und seiner Markteinführung liegen im Wesentlichen die Phasen

- Chemische und biologische Analysen,
- Toxikologie,
- Phase-I-Studien,
- Phase-II und Phase-III-Studien und
- Aktivitäten zur Zulassung.

Betrachtet man diese Zeitspanne, fällt auf, dass sie sich in den knapp sieben Jahren, in denen die Patente für die ACE-Hemmer erteilt wurden, stark verändert hat. Während bei Captopril zwischen Patentierung und Markteinführung (im jeweils ersten Land) 4,7 Jahre lagen, stieg diese Zeit auf 8,3 Jahre beim Cilazapril (siehe Tabelle 10 und Abbildung 7). Daneben kamen auch wesentlich längere Zeitspannen vor, die möglicherweise firmenstrategisch zu erklären sind oder auch damit, dass im Rahmen des Forschungsprozesses Hindernisse nicht schnell genug überwunden werden konnten. Generell kann damit die Aussage getroffen werden, dass die Entwicklungszeit von der Patentierung bis zur Markteinführung von ca. fünf auf ca. zehn Jahre zugenommen hat, wenn die entsprechenden Patente zu Beginn oder am Ende des Zeitraums zwischen 1976 und 1983 erteilt worden waren.

Die Gründe dafür können an dieser Stelle nicht für jeden Wirkstoff im Einzelnen nachvollzogen werden. Mögliche Ursachen der längeren Entwicklungsdauer können in den höheren Anforderungen an die klinischen Prüfungen seit Mitte der 80er Jahre gesehen werden: Zwar wurden die Grundsätze der „good clinical practise“ (GCP) in den USA schon 1962 formuliert, doch zeigten sie dort erst ab 1977 bzw. 1985 spürbare Auswirkungen. 1986 wurden von einigen europäischen Ländern die Richtlinien zur GCP verabschiedet, die 1989 zur EU-Empfehlung wurden und 1997 durch eine vereinheitlichte Empfehlung der ICH (International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) abgelöst wurde (Aschenbrenner 2000).

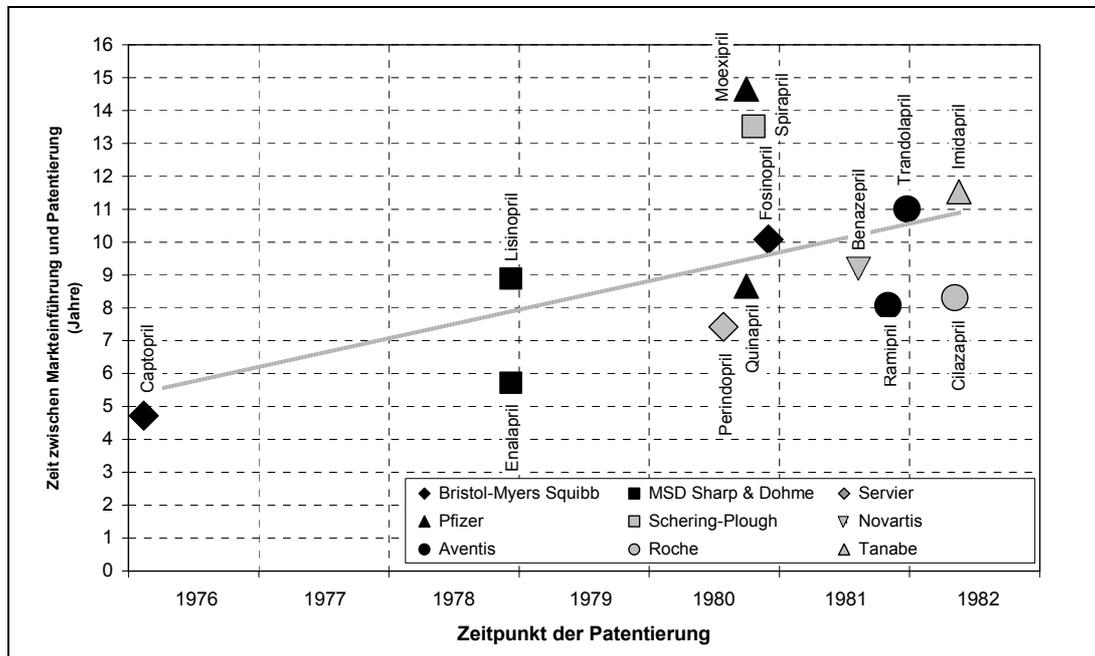
Tabelle 10: Wirkstoffe nach ihrer Markteinführung (ME) im jeweils ersten Land und in Deutschland (s. a. Tabelle 11)

| Wirkstoff | Erste Markteinführung* | Zeit zwischen Patentierung und Markteinführung (Jahre) | Markteinführung in Deutschland** | Zeit zwischen erster Markteinführung und ME in Deutschland (Jahre) |
|--------------|------------------------|--|----------------------------------|--|
| Captopril | Nov 80 | 4,7 | Mrz 81 | 0,3 |
| Enalapril | Sep 84 | 5,7 | Nov 84 | 0,2 |
| Lisinopril | Nov 87 | 8,9 | Nov 89 | 2,1 |
| Perindopril | Jan 88 | 7,4 | Jan 89 | 1,0 |
| Quinapril | Jun 89 | 8,7 | Mrz 91 | 1,8 |
| Moexipril | Jun 95 | 14,7 | Mrz 97 | 1,6 |
| Spirapril | Mai 94 | 13,5 | Mrz 97 | 2,9 |
| Fosinopril | Jan 91 | 10,1 | Aug 92 | 1,6 |
| Benazepril | Sep 90 | 9,1 | Jan 93 | 2,4 |
| Ramipril | Dez 89 | 8,1 | Okt 90 | 0,8 |
| Trandolapril | Jan 93 | 11,0 | Jun 93 | 0,4 |
| Cilazapril | Sep 90 | 8,3 | Mai 92 | 1,7 |
| Imidapril | Dez 93 | 11,5 | Okt 99 | 5,8 |

Quelle: * Pharmaprojects, IMS World R&D Focus; The Merck Index
 ** Schwabe und Paffrath (1987 ff.); Fricke und Klaus (1986); IMS-Daten (Captopril)

Die Abbildung 7 zeigt für die 13 in Deutschland zugelassenen ACE-Hemmer, wann sie erstmals patentiert wurden. Dabei ist eine deutliche Staffelung in drei zeitliche Abschnitte zu erkennen: Dem Original-Wirkstoff Captopril folgten fast drei Jahre später die Analog-Wirkstoffe Enalapril und Lisinopril. Weitere 18 Monate später wurden über einen Zeitraum von etwa 2 Jahren nochmals 10 ACE-Hemmer patentiert.

Abbildung 7: Patentierung und erste Markteinführung von ACE-Hemmern (in Deutschland eingeführte ACE-Hemmer)



Quelle: Pharmaprojects, IMS World R&D Focus; The Merck Index

5.5.4 Wie hoch ist der Anteil der durch nachahmende Forschung entstandenen Analog-Wirkstoffe?

Ein in der Diskussion eingeführtes Modell geht davon aus, dass nachahmende Forschung am deutlichsten daran erkannt werden kann, dass der Hersteller eines Analog-Wirkstoffes sein Risiko und seinen F&E-Aufwand dadurch zu reduzieren versucht, dass er mit der Entwicklung eines Wirkstoffes so lange wartet, bis ein Original-Wirkstoff am Markt gezeigt hat, dass ein ausreichendes Umsatzpotenzial gegeben ist und dass die ersten Erfahrungen in der klinischen Anwendung für eine günstige Beurteilung der Sicherheit des Wirkstoffes sprechen (Münnich und Frank 2000). Erst dann beginnt er mit der Synthese eines eigenen (Analog-)Wirkstoffes und lässt sich im Fall des Erfolges einen oder mehrere Wirkstoffe patentieren.

Wenn man davon ausgeht, dass die

- erforderliche Zeit zur Beobachtung des Marktes *zwei* Jahre und
- die Synthese eines eigenen Wirkstoffes einschließlich der erfolgreichen Patentierung ebenfalls *zwei* Jahre

beträgt, kommen alle Wirkstoffe, die später als vier Jahre nach der Markteinführung des Original-Wirkstoffes patentiert wurden, als Wirkstoffe in Betracht, die im Rahmen einer nachahmenden Strategie entwickelt wurden. Betrachtet man Patentierung und Markteinführung im Zusammenhang, so zeigt sich zwar, dass die Analog-Wirkstoffe 07 bis 12 *nach* der Markteinführung von Captopril patentiert wurden, dass dies aber maximal 1,6 Jahre nach diesem Ereignis geschah (siehe Tabelle 11).

Unter Berücksichtigung dieses Befundes und unter der oben zitierten Modellannahme kann im Hinblick auf die Analoga der Gruppe der ACE-Hemmer nicht konstatiert werden, dass sie auf der Basis nachahmender Forschung entstanden sind. Die Entwicklungsprogramme *aller* Analog-Wirkstoffe müssen offensichtlich *vor der Markteinführung* des Original-Wirkstoffes begonnen worden sein. Die Entwickler von Analog-Wirkstoffen zu Captopril konnten sich also *nicht* auf einen gesicherten Markterfolg des Originals stützen, als sie mit Forschung und Entwicklung ihrer eigenen Wirkstoffe begannen.

Dennoch ist nicht anzunehmen, dass die F&E-Programme aller später patentierten Wirkstoffe zeitgleich mit dem Captopril-Programm starteten, sondern dass die Hersteller der später patentierten Wirkstoffe starteten, als die Entwicklung von Captopril bereits im Gange war. Auch ohne den sicheren Markterfolg von Captopril abzuwarten, konnten sie auf eine Reihe von Indizien blicken, die ihnen die Entwicklung eines eigenen ACE-Hemmers als lohnendes Ziel erscheinen ließ:

- Die Relevanz des Renin-Angiotensin-Systems für die Blutdruckregulation war seit langem bekannt und wurde als *der* entscheidende Ansatzpunkt für die medikamentöse Kontrolle der Hypertonie angesehen. Dies zeigt sich auch darin, dass parallel zur Entwicklung der ACE-Hemmer der Angiotensin-Rezeptor-Antagonist Saralasin⁴¹ erforscht wurde, der noch im Jahr 1979 neben Captopril als nützliches neues Medikament bezeichnet wurde (Freis 1979).
- Die klinische Wirksamkeit von Teprotid, der Vorläufersubstanz von Captopril, bei Bluthochdruck und Herzinsuffizienz war schon länger bekannt (Cushman und Ondetti 1991; Hardman und Limbird 2001).

⁴¹ Sowohl ACE-Hemmer als auch Saralasin hemmen die Wirkung von Angiotensin II: ACE-Hemmer vermindern die Bildung von Angiotensin II, das am Angiotensin-Rezeptor angreift. Saralasin dagegen blockiert den Angiotensin-Rezeptor, sodass Angiotensin II nicht mehr an den Rezeptor binden kann.

- Teprotid und auch Saralasin waren zwar wirksam, mussten aber parenteral (als Spritze) appliziert (Kang et al. 1994) werden und kamen daher für die breite Anwendung nicht in Frage. Captopril dagegen war der erste ACE-Hemmer der oral, also als Tablette, gegeben werden konnte: Das war dem Fachpublikum spätestens seit April 1977 bekannt, als über den neuen Wirkstoff zeitgleich in den angesehenen Zeitschriften Science (Ondetti et al. 1977 zur Entwicklung von Captopril) und Lancet (Ferguson et al. 1977 zu ersten Anwendungsergebnissen bei gesunden Probanden) berichtet wurde. Inwieweit schon vor diesen Publikationen Informationen auf Kongressen oder durch die Diskussion mit Kollegen in Fachkreisen bekannt waren, lässt sich kaum rekonstruieren.
- Bereits Cushman und Ondetti – die Entwickler von Captopril – wussten, dass es einen noch besseren ACE-Hemmer geben musste, doch gelang ihnen die Synthese nicht. Captopril ist ein so genanntes Dipeptid-Analog, und den Entwicklern von Captopril war klar, dass ein Tripeptid-Analog den optimalen ACE-Hemmer darstellen würde.⁴² Erst die Entwickler der ersten beiden Analog-Wirkstoffe des Captoprils waren erfolgreich bei der Synthese von Tripeptid-Analoga und alle folgenden, klinisch relevanten ACE-Hemmer waren ebenfalls Analoga des Tripeptids Phe-Ala-Pro (Cushman und Ondetti 1991).
- Bluthochdruck und Herzinsuffizienz sind in Industrieländern weit verbreitete Erkrankungen, sodass potenziell ein sehr großer Markt gegeben war.

⁴² Gemeint ist ein Wirkstoff analog zu dem Tripeptid Phe-Ala-Pro, das am spezifischsten zu einer Interaktion mit dem ACE führt. Phe-Ala-Pro ist ein Tripeptid bestehend aus den Aminosäuren Phenylalanin, Alanin und Prolin.

Tabelle 11: Patentierung und erste Markteinführung (weltweit) der in Deutschland eingeführten ACE-Hemmer

| | Wirkstoff | Patentierung | Erste Markteinführung | Zeit zwischen Markteinführung von Captopril und der Patentierung des Wirkstoffes (Jahre) |
|-----|--------------|--------------|-----------------------|--|
| O | Captopril | 13.02.76 | Nov 80 | |
| A01 | Enalapril | 11.12.78 | Sep 84 | |
| A02 | Lisinopril | 11.12.78 | Nov 87 | |
| A03 | Perindopril | 31.07.80 | Jan 88 | |
| A04 | Quinapril | 03.10.80 | Jun 89 | |
| A05 | Moexipril | 03.10.80 | Jun 95 | |
| A06 | Spirapril | 23.10.80 | Mai 94 | |
| A07 | Fosinopril | 04.12.80 | Jan 91 | 0,1 |
| A08 | Benazepril | 11.08.81 | Sep 90 | 0,8 |
| A09 | Ramipril | 05.11.81 | Dez 89 | 1,0 |
| A10 | Trandolapril | 29.12.81 | Jan 93 | 1,2 |
| A11 | Cilazapril | 12.05.82 | Sep 90 | 1,5 |
| A12 | Imidapril | 24.05.82 | Dez 93 | 1,6 |

Quelle: Pharmaprojects, IMS World R&D Focus; The Merck Index

Es ist gut möglich und wahrscheinlich, dass zu Beginn der Entwicklung von Enalapril und besonders der etwas später patentierten ACE-Hemmer bereits ein größerer Kenntnisstand zu Grunde gelegen hatte als dies beim Captopril der Fall war. Dies wird vermutlich darin resultiert haben, dass die späteren Entwicklungsprogramme kürzer und weniger aufwändig sein konnten, als dies beim Captopril der Fall war, das immerhin acht Jahre in Anspruch genommen hatte.

5.5.5 Fazit

Das Bild von Forschern, die entweder genuine Wirkstoffe entwickeln oder aber die Ergebnisse anderer kopieren, ist mit der heutigen Forschungslandschaft nicht zu vereinbaren. Die Entwicklung der ACE-Hemmer zeigt anschaulich, wie mehrere Forschergruppen in einem engen zeitlichen Zusammenhang von wenigen Jahren an einer Wirkstoffgruppe arbeiten, auch wenn eine der Gruppen als erste damit begonnen hat und eine andere etwas

erreicht hat, was der ersten nicht gelungen ist. Im Rahmen dieses Prozesses sind zahlreiche Kenntnisse verbreitet worden, was möglicherweise einige Gruppen nutzen konnten. Keine der Gruppen konnte jedoch beim Start ihres Programms sicher davon ausgehen, dass auf der Basis ihrer Entwicklungstätigkeit ein wirtschaftlicher Erfolg erzielt werden konnte, da es definitiv keine ähnlichen Wirkstoffe am Markt gegeben hat.

Die lange auseinander liegenden Zeitpunkte der Markteinführung der analogen ACE-Hemmer sind nicht auf eine nachahmende Forschung zurückzuführen, sondern Resultat der just in diese Zeit fallenden Heraufsetzung der Bedingungen für die Durchführung von klinischen Prüfungen bzw. die Registrierung bei den Zulassungsbehörden. Wären z. B. bei Imidapril von der Patentierung bis zur Zulassung wie beim Captopril ebenfalls nur 4,7 Jahre verstrichen, wäre das Präparat im Januar 1987 auf den Markt gekommen anstatt im Dezember 1993. Die zeitlichen Abstände bei der Markteinführung der einzelnen ACE-Hemmer bieten daher kein Indiz auf nachahmende Forschung im klassischen Sinne.

6 Ergebnisse II: Analyse des Qualitäts- und Preiswettbewerbs

6.1 Qualitative Analyse in drei ausgewählten Wirkstoffgruppen

6.1.1 Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)

Depressive Störungen, früher als endogene Depression, heute – nicht nur im angloamerikanischen Sprachraum – als *Major Depression* bezeichnet, sind schwerwiegende und häufig auftretende Krankheitsbilder mit Lebenszeitprävalenzen zwischen 5 und 17 % (Judd 1995). Depressive Erkrankungen zeichnen sich typischerweise durch lange Krankheitsphasen, häufiges erneutes Auftreten (Rezidive) und hohe Letalität aus; rund 15 % der Patienten mit schwerer Depression begehen Selbstmord (Statistisches Bundesamt 1998).

Auch wenn die Ursachen und Abläufe bei einer Depression noch in zahlreichen Details unklar sind, so gehen doch viele Wissenschaftler davon aus, dass während einer Depression das Gleichgewicht besonders zweier Botenstoffe (Neurotransmitter) des Gehirns gestört ist: Serotonin und/oder Noradrenalin sind aus der Balance geraten. Entweder sind sie in zu geringer Konzentration vorhanden oder aber die Übertragung zwischen Nervenzellen, an denen diese Neurotransmitter beteiligt sind, ist gestört. Eine Störung der Neurotransmitter-Funktion führt also – nach heutiger Ansicht – letztlich zu den Symptomen einer Depression, wie etwa Grübeln und Niedergeschlagenheit und ausgeprägtem Antriebsmangel. Viele antidepressive Medikamente setzen an dieser Stelle an: Sie ändern das offenbar krankhaft gestörte Gleichgewicht der Neurotransmitter und hellen so die Stimmung auf. Bisher ist allerdings nicht nachgewiesen, dass eine bestimmte Depressionsform ausschließlich durch den Mangel eines bestimmten Botenstoffes vermittelt wird und dass Arzneistoffe, die vornehmlich diesen Überträgerstoff beeinflussen, anderen Antidepressiva in ihrer Wirksamkeit überlegen sind.

Als Behandlungsverfahren in der täglichen Praxis gilt die medikamentöse Therapie mit Antidepressiva inzwischen als unverzichtbar (Brunello et al. 1995), die die Grundstimmung der betroffenen Menschen aufhellen und den vitalen Antrieb steigern. Besonders bei mittelschweren und schweren Depressionen ist eine Behandlung mit Antidepressiva dringend geboten. Die

Medikamente bewirken bei der Mehrheit der Patienten innerhalb von zwei bis sechs Wochen ein Abklingen der depressiven Symptome, wie zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen belegen.

Ihren Wirkmechanismus haben die verschiedenen Klassen von Antidepressiva gemeinsam: Sie beeinflussen den Stoffwechsel im Gehirn, indem sie die Signalübertragung zwischen den Nervenzellen durch die Botenstoffe (Neurotransmitter) Serotonin und Noradrenalin fördern (Cummings 1993).

Serotonin ist ein Gewebshormon und Neurotransmitter zugleich. Es wirkt an einigen Organen gefäßverengend (Lunge, Niere), anderenorts gefäßerweiternd (Skelettmuskulatur) und beeinflusst die Muskelspannung von Magen-Darm-Trakt, Bronchien und Gebärmutter. Im Zentralnervensystem beeinflusst Serotonin u. a. den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Nahrungsaufnahme, die Schmerzwahrnehmung und die Körpertemperatur. Therapeutisch finden Arzneimittel, die die Serotoninfunktion beeinflussen, bspw. Verwendung als Antidepressivum, zur Bekämpfung von Angst- und Spannungszuständen (Anxiolytikum), bei Migräne und als Appetitzügler.

Bei Depressionen werden am häufigsten die so genannten trizyklischen Antidepressiva (TZA) und die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) verordnet. Die älteren trizyklischen (z. B. Desipramin, Imipramin, Amitriptylin) und tetrazyklischen (z. B. Maprotilin, Mianserin, Trazodon) Antidepressiva weisen zwar eine gute antidepressive Wirksamkeit auf, werden jedoch wegen ihrer Nebenwirkungen von den Patienten – insbesondere in der Langzeittherapie – nicht gerne eingenommen (Kasper und Möller 1995). Dabei ist weniger die Häufigkeit als die Art der Nebenwirkungen entscheidend. Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) stellen wegen ihres günstigen Nebenwirkungsprofils gegenüber den tri- und tetrazyklischen Antidepressiva eine entscheidende Verbesserung in der Weiterentwicklung der medikamentösen Behandlung depressiver Störungen dar. Zudem sind tödliche Vergiftungen (durch vorsätzliche Überdosierung, etwa in suizidaler Absicht) mit den SSRI zwar möglich, sind aber viel besser beherrschbar als die durch TZA hervorgerufenen Intoxikationen, die schwer zu beeinflussen sind und daher oft tödlich enden.

6.1.1.1 Kurze Historie

Der entscheidende Durchbruch auf dem Gebiet antidepressiv wirkender Substanzen gelang R. Kuhn im Jahre 1957 (Möller und Schmauß 1996). Er beschrieb die antidepressiven Eigenschaften des Imipramins und verhalf dadurch der Behandlung depressiver Erkrankungen – verglichen mit der

therapeutischen Ratlosigkeit früherer Zeiten – zum Durchbruch. Durch die Antidepressiva wurde erstmals eine adäquate pharmakologische Therapie der Depression möglich. Die Arzneimitteltherapie ermöglicht heute die ambulante Behandlung der meisten Depressionen.

Antidepressiva werden üblicherweise nach zwei Gesichtspunkten eingeteilt: zum einen nach ihrer chemischen Struktur (tri- bzw. nicht-trizyklisch), zum anderen nach ihrer Wirkweise (z. B. Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, Mono-Amino-Oxidase-Hemmer = MAO-Hemmer). Zu den SSRI gehören neuere Entwicklungen wie Fluvoxamin (Fevarin®), Fluoxetin (Fluctin®), Paroxetin (Seroxat®, Tagonis®), Citalopram (Cipramil®, Sepram®) und Sertralin (Gladem®, Zoloft®).

Tabelle 12: Übersicht über die in Deutschland eingeführten SSRI

| Wirkstoff | Jahr der Einführung | Präparat |
|------------|---------------------|--------------------|
| Zimelidin | 1983* | Normud® |
| Fluvoxamin | 1984 | Fevarin® |
| Fluoxetin | 1990 | Fluctin® |
| Paroxetin | 1992 | Seroxat®, Tagonis® |
| Citalopram | 1996 | Cipramil®, Sepram® |
| Sertralin | 1997 | Gladem®, Zoloft® |

Quelle: IGES nach Schwabe und Paffrath (1987 ff.); Fricke und Klaus (1986); IMS-Daten (Zimelidin)

* Original-Präparat wurde 18 Monate nach der Markteinführung aus dem Handel genommen

Anfang der 90er Jahre löste Fluoxetin in den USA unter dem Handelsnamen Prozac® quasi eine Massenhysterie aus. Es war eines der meistgebrauchten Medikamente überhaupt. Durch Presseartikel und Bücher wurde der Eindruck erweckt, mit Prozac® könne man die Persönlichkeit „verbessern“. Im Laufe der Jahre schlug die anfangs breite und unkritische Anwendung (und Selbstverordnung) des Präparates in Skepsis um. So führte die dem Prozac® und anderen SSRI eigene antriebssteigernde Wirkung dazu, dass die Indikation für diese Substanzen vorsichtiger gestellt wurde, da Depressionen nicht selten mit (latenter) Suizidalität einhergehen und das Suizidrisiko durch die antriebssteigernde Wirkung erhöht werden kann.

Die Karriere des Prozac® in den USA ist als Beispiel dafür anzusehen, welche geringe Bedeutung wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse insbesondere bei Laien für den Erfolg eines Medikaments haben können.

6.1.1.2 Pharmakokinetik

Tabelle 13: Pharmakokinetische Eigenschaften der SSRI

| Wirkstoff | Lineare Kinetik* | Aktiver Metabolit (Klammern: Wirkstärke vgl. zur Muttersubstanz) | Dosisanpassung | Halbwertszeit (Mittel) | Darreichungsformen und tägliche Einnahmefrequenz |
|------------|------------------|--|---|------------------------------|--|
| Fluvoxamin | nein | nein | bei Leberinsuffizienz | 15 bis 20 h | Tabletten 1- bis 2-mal |
| Fluoxetin | nein | Norfluoxetin (1/2) | bei Niereninsuffizienz oder Leberzirrhose | ca. 3 d (Metabolit bis 14 d) | Tabletten, Kapseln, Lösung 1-mal |
| Paroxetin | nein | nein | bei Nieren- oder Leberinsuffizienz | ca. 24 h | Tabletten, Suspension 1-mal |
| Citalopram | ja | Desmethylcitalopram (1/6) | bei Leberinsuffizienz | ca. 33 h | Tabletten, Tropfen; Infusion 1-mal |
| Sertralin | ja | Desmethylsertralin (1/20) | bei Leberinsuffizienz | 26 h | Tabletten, Tropfen 1-mal |

Quelle: IGES nach König und Kaschka (2000) und Fachinformationen der Hersteller

* Lineare Kinetik heißt, dass die kinetischen Parameter (z. B. Resorption) sich linear zur Dosis verhalten.

Alle SSRI werden gut und in ausreichendem Maße resorbiert. Die nicht lineare Kinetik von Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin stellt bei der auch in anderen Punkten komplizierten Kinetik der SSRI in der Praxis kein rele-

vantes Problem dar. Bei allen SSRI ist in der Regel eine einmalige tägliche Gabe ausreichend.

Alle SSRI werden in der Leber metabolisiert, ihre Dosis muss daher bei Störungen der Leberfunktion angepasst werden. Die Metabolisierung von Fluoxetin, Citalopram und Sertralin führt zur Bildung aktiver Metaboliten. Im Falle von Fluoxetin erreicht dieser noch die Hälfte der Wirkung von Fluoxetin und verlängert durch seine lange Halbwertszeit die Wirkung von Fluoxetin erheblich. Damit ist Fluoxetin auch sehr schlecht steuerbar, d. h. bei Unverträglichkeit kann seine Wirkung durch Absetzen nicht so rasch beendet werden wie bei anderen SSRI. Umgekehrt sind bei Fluoxetin aufgrund der langen Wirkdauer so genannte Absetzphänomene sehr viel seltener als bei SSRI mit kurzer Halbwertszeit (Joerger 2001). Verglichen mit anderen SSRI sind bei Paroxetin mit rund 5 % die häufigsten Absetzeffekte festzustellen, was vor allem mit der kurzen Halbwertszeit und dem fehlenden aktiven Metaboliten zusammenhängen dürfte. Die geringeren Absetzeffekte bei Fluoxetin und Sertralin werden mit der längeren Eliminationshalbwertszeit beider Substanzen erklärt.

6.1.1.3 Pharmakodynamik

Tabelle 14: Pharmakodynamische Eigenschaften der SSRI

| Wirkstoff | Pharmakodynamische Eigenschaften |
|------------|---|
| Fluvoxamin | Selektive Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme; nur geringe Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme |
| Fluoxetin | Selektive Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme; nur geringe Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme |
| Paroxetin | Selektive Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme; nur geringe Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme |
| Citalopram | Selektive Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme |
| Sertralin | Selektive Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme |

Quelle: IGES nach Laux et al. (2001)

Alle SSRI hemmen die Wiederaufnahme des Neurotransmitters Serotonin. Die Selektivität für Serotonin ist bei Citalopram und Sertralin am stärksten ausgeprägt (Laux et al. 2001). Alle anderen SSRI hemmen auch noch geringfügig die Wiederaufnahme von Noradrenalin. Die pharmakodynami-

schen Unterschiede zwischen den SSRI sind also nach heutigem Kenntnisstand allenfalls als marginal zu bezeichnen.

Auch die trizyklischen Antidepressiva (TZA) hemmen die Wiederaufnahme von Neurotransmittern. Sie wirken aber sowohl auf die Wiederaufnahme von Noradrenalin als auch auf die von Serotonin und die Selektivität für den einen oder anderen Transmitter ist bei den TZA nur geringfügig ausgeprägt.

6.1.1.4 Indikationen und Anwendergruppen

Tabelle 15: Indikationen und Anwendergruppen der SSRI

| Wirkstoff | Belegte Indikationen | Anwendergruppen |
|------------------|---|------------------------|
| Fluvoxamin | Depressionen; Zwangsstörungen | Erwachsene |
| Fluoxetin | Depressionen; Bulimia nervosa | Erwachsene |
| Paroxetin | Depressionen; Zwangsstörungen; soziale Phobie; Panikstörungen | Erwachsene |
| Citalopram | Depressionen; Zwangsstörungen; Panikstörungen | Erwachsene |
| Sertralin | Depressionen; Zwangsstörungen; Panikstörungen | Erwachsene |

Quelle: IGES nach Fachinformationen der Hersteller

Alle hier betrachteten SSRI sind für die Behandlung der Depression zugelassen. Außer Fluoxetin haben auch alle SSRI eine Zulassung für die Indikationen Zwangs- und Panikstörungen. Unterschiede ergeben sich bei den Ess-Störungen, denn nur Fluoxetin ist zur Behandlung der Bulimie (bekannter unter dem für diese Störung nicht korrekten Namen Anorexia nervosa) zugelassen. Für Paroxetin wurde außerdem eine Zulassung für die Indikation soziale Phobie erteilt, die zu den Angsterkrankungen gehört.

Bislang dürfen alle SSRI wegen unzureichender Erfahrung bei Kindern nicht eingesetzt werden.

6.1.1.5 Kontraindikationen

Tabelle 16: Kontraindikationen der SSRI

| Wirkstoff | Kontraindikationen |
|------------|---|
| Fluvoxamin | Überempfindlichkeit; gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern |
| Fluoxetin | Überempfindlichkeit; gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern; akute manische Zustände |
| Paroxetin | Überempfindlichkeit; gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern |
| Citalopram | Überempfindlichkeit; gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern |
| Sertralin | Überempfindlichkeit; gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern |

Quelle: IGES nach Fachinformationen der Hersteller

Die wichtigsten Kontraindikationen für SSRI sind eine bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und die gleichzeitige Behandlung mit einem MAO-Hemmer. Soll die Behandlung mit einem SSRI im Anschluss an eine MAO-Hemmer-Behandlung erfolgen, so sind die Wartezeiten für alle SSRI gleich (Benkert und Hippus 1996).

Anders sieht es aus, wenn nach einer Behandlung mit einem SSRI eine Therapie mit einem MAO-Hemmer angeschlossen werden soll. In diesem Fall hängt die Wartezeit von der Halbwertszeit des SSRI ab. Beispielsweise müssen nach Absetzen von Fluoxetin aufgrund der langen Halbwertszeit des Metaboliten Norfluoxetin fünf Wochen verstreichen, bevor ein MAO-Hemmer verordnet werden kann. Nach Absetzen von Citalopram dagegen muss nur eine Woche gewartet werden, bis die Therapie mit einem MAO-Hemmer begonnen werden kann.

Im Vergleich zu den trizyklischen Antidepressiva (TZA) dürfen die SSRI auch beispielsweise bei vergrößerter Prostata verabreicht werden. Auch kardiale Vorschäden sind bei einer Behandlung mit einem SSRI nicht so problematisch wie bei der Therapie mit TZA.

6.1.1.6 Therapeutische Wirkungen⁴³

Oft wird in den verschiedenen Therapierichtlinien, die SSRI für die Behandlung der Depression als geeignet angeben, darauf hingewiesen, dass SSRI eine den klassischen Antidepressiva vergleichbare Wirksamkeit haben, doch wird zwischen den einzelnen SSRI nicht weiter differenziert (AkdÄ 1997, DGPPN 2000b, Kennedy et al. 2001). Auch für die medikamentöse Behandlung von Ess-Störungen und Angsterkrankungen werden die SSRI in den Therapieleitlinien als wirksame Gruppe dargestellt (DGPPN 2000a).

Tabelle 17: SSRI bei verschiedenen Formen der Depression

| Formen der Depression* | Fluvoxamin | Fluoxetin | Paroxetin | Citalopram | Sertralin |
|-----------------------------------|------------|-----------|-----------|------------|-----------|
| Major Depression allgemein | • | • | • | • | • |
| Atypische Depression | | • | | | • |
| „Saisonale“ Depression | | • | | | |
| Ängstliche Depression | | | • | | • |
| Chronische Depression (Dysthymie) | • | • | • | | • |
| Minor Depression | | | • | | |

Quelle: IGES nach Kennedy et al. (2001)

* Mit Ausnahme der „saisonalen“ Depression gelten die SSRI für alle angegebenen Indikationen als Mittel der 1. Wahl, allerdings nicht immer ausschließlich.

In Tabelle 17 ist zusammengefasst, welchen SSRI die Canadian Psychiatric Association für bestimmte Formen der Depression empfiehlt (Kennedy et al. 2001). Diese Empfehlungen wurden nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin ausgesprochen. Nach diesen Empfehlungen sind Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin diejenigen SSRI, die bis heute das breiteste belegte Anwendungsspektrum bei Depressionen aufweisen. Die Autoren betonen allerdings, dass es nur eine limitierte Evidenz gibt, bei bestimmten

⁴³ Zur therapeutischen Wirksamkeit siehe auch die Literaturangaben in Abschnitt 8.2.1.

Depressionstypen eine spezifische Medikation einzusetzen. Die anscheinend fehlende Wirksamkeit von Citalopram bei der Minor Depression oder der chronischen Depression kann also daraus resultieren, dass Citalopram für diese Depressionssubtypen bislang nicht geprüft wurde.

6.1.1.7 Unerwünschte Wirkungen

Tabelle 18: Nebenwirkungsprofile der SSRI

| Nebenwirkungen | Fluvoxamin | Fluoxetin | Paroxetin | Citalopram | Sertralin |
|------------------------|------------|-----------|-----------|------------|-----------|
| Schlafstörungen | ●●● | ●●● | ●●● | ●●● | ●●● |
| Unruhe | ●●● | ●● | ●● | ●● | ●●● |
| Kopfschmerz | ●●● | ●●● | ●●● | ●●● | ●●● |
| Angst | ●●● | ●●● | ●●● | ●●● | ●● |
| Magen-Darm-Beschwerden | ●●●● | ●●● | ●●● | ●●● | ●●●● |
| Sexuelle Störungen | ●●●● | ●●●● | ●●●● | ●● | ●●●● |

Quelle: IGES nach Kennedy et al. (2001);
 ●● = > 2 %; ●●● = > 10 %; ●●●● = > 30 %

Eines der wichtigsten Kriterien für die Auswahl eines Antidepressivums stellt sein Nebenwirkungsprofil dar (Schmidt et al. 1988). So sind anticholinerg wirkende Antidepressiva (z. B. Trizyklika) bei Patienten mit bestehenden Überleitungsstörungen im EKG, mit Glaukom, Pylorusstenose, Prostatahypertrophie und Harnverhalt zu vermeiden. Bei der antidepressiven Behandlung dieser Patientenklientel können sich die SSRI als besonders vorteilhaft erweisen. SSRI werden häufig bei der ambulanten Behandlung leichter Depressionen als Mittel erster Wahl eingesetzt. Dabei darf allerdings nicht übersehen werden, dass SSRI ebenfalls häufig zu unerwünschten Wirkungen führen. Allerdings weisen SSRI ein völlig anderes Nebenwirkungsprofil auf und führen kaum zu gefährlichen Nebenwirkungen.

Insbesondere das Auftreten von Übelkeit, Durchfall, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Nervosität, Ängstlichkeit und Sexualstörungen (letztere besonders bei männlichen Patienten) sowie Schwindel kann zu Problemen

in der Akzeptanz dieser Präparate führen. Wie Tabelle 18 zeigt, unterscheiden sich die SSRI in ihrem Nebenwirkungsprofil nicht, lediglich die Häufigkeit der einzelnen unerwünschten Wirkungen differiert zwischen den einzelnen Wirkstoffen. So kann Citalopram durchaus der bevorzugte SSRI für einen Patienten sein, der sehr unter den sexuellen Funktionsstörungen leidet, die bei allen anderen SSRI wesentlich häufiger auftreten.

In der Regel treten all diese Nebenwirkungen aber nur in den ersten Behandlungswochen auf und bilden sich nicht selten im Zuge einer Toleranzentwicklung wieder zurück. Durch ein sinnvolles medikamentöses Vorgehen, z. B. einschleichende Dosierung, lässt sich die Beeinträchtigung des Patienten weiter reduzieren. Eine entsprechende Untersuchung über Fluoxetin zeigte, dass selbst eine an sich störende Nebenwirkung wie Übelkeit nur selten zum Therapieabbruch führte (Cooper 1988).

Wie viele andere Antidepressiva, so führen auch SSRI vor der Stimmungsaufhellung zu einer Verbesserung des krankheitsbedingt reduzierten Antriebs. Dadurch kann es besonders bei schweren Depressionen zu Beginn der Behandlung zu einer erhöhten Suizidgefahr kommen. Gegenüber Fluoxetin und Fluvoxamin wird unter Paroxetin eine solche Antriebssteigerung nicht beobachtet; auch Auswirkungen auf das Essverhalten bleiben in der Regel aus.

Das Nebenwirkungsprofil der SSRI unterscheidet sich insgesamt also stark von den traditionellen Antidepressiva, insbesondere durch das Fehlen von anticholinergen Nebenwirkungen, Kardiotoxizität und Sedierung. Viele Patienten, die wegen der eben genannten Nebenwirkungen trizyklische Antidepressiva nicht einnehmen können oder wollen, beispielsweise Patienten mit kardiologischen Vorerkrankungen, mit Glaukom oder mit Prostataadenom, können gut mit SSRI behandelt werden. Insgesamt haben sich Sedierung und anticholinerge Nebenwirkungen gerade im ambulanten Bereich als ein Risikofaktor für Noncompliance erwiesen, sodass das Fehlen dieser Nebenwirkungen als compliancefördernd angesehen werden kann.

6.1.1.8 Wechselwirkungen

Tabelle 19: Hemmung von Cytochrom-P450-Enzymen und daraus resultierende Wechselwirkungen der SSRI

| Wirkstoff | Hemmung Cyt450 | Resultierende Wechselwirkungen (erhöhte Spiegel der genannten Arzneistoffe)* |
|------------|--|--|
| Fluvoxamin | CYP2C19 mäßig CYP3A4 mäßig CYP1A2 deutlich | Benzodiazepine, trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Carbamazepin, Cisaprid, Cumarinderivate, Theophyllin |
| Fluoxetin | CYP2D6 deutlich | Benzodiazepine, trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Flecainid, H ₁ -Antihistaminika Durch den Metaboliten Norfluoxetin: Beta-Rezeptoren-Blocker, Cumarinderivate, Imipramin, Neuroleptika, Benzodiazepine, Propafenon u. a. |
| Paroxetin | CYP2D6 deutlich | trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Beta-Rezeptoren-Blocker, Propafenon u. a. |
| Citalopram | nicht relevant | keine klinisch relevanten Wechselwirkungen bekannt |
| Sertralin | nicht relevant | keine klinisch relevanten Wechselwirkungen bekannt |

Quelle: IGES nach Kennedy et al. (2001)

* Wenn mehrere Arzneistoffe aus einer Stoffgruppe betroffen sind, wurde zur Verbesserung der Übersichtlichkeit nur die Stoffgruppe angegeben.

Wechselwirkungen zwischen Antidepressiva und anderen Arzneimitteln spielen in der Psychopharmakologie eine wichtige Rolle. Praktische Gründe für eine Mehrfachmedikation ergeben sich unter anderem aus der möglichen Multimorbidität der Patienten (Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Rheuma u. a.), aus der Selbstmedikation oder aus dem ärztlichen Bemühen, therapeutische Wirkungen zu maximieren bzw. unerwünschte Wirkungen zu minimieren. Auch werden oft verschiedene Psychopharmaka miteinander kombiniert: Die Kombination eines Antidepressivums mit einem dämpfenden Benzodiazepin ist bei suizidalen Patienten ein übliches Vorgehen.

Viele SSRI hemmen Enzyme, die zum Cytochrom-P450-Komplex gehören (s. Tabelle 19), über das eine Vielzahl von Medikamenten abgebaut wird (s. Abschnitt 6.1.3.3.). Besonders Fluoxetin und außerdem Fluvoxamin und Paroxetin führen aufgrund der Hemmung von Cytochrom-P450-Enzymen zu zahlreichen Wechselwirkungen. Für Citalopram und Sertralin sind dagegen keine klinisch relevanten Wechselwirkungen bekannt.

6.1.1.9 Anwendbarkeit in Schwangerschaft und Stillzeit

Tabelle 20: Die Anwendbarkeit der SSRI in der Schwangerschaft und Stillzeit

| Wirkstoff | Anwendbarkeit in Schwangerschaft und Stillzeit |
|------------|---|
| Fluvoxamin | Keine Risiken im Tierversuch, aber keine Erfahrungen am Menschen. Anwendung in der Stillzeit nicht empfohlen. |
| Fluoxetin | Nur bei klarer Indikation in der Schwangerschaft anwenden, Anwendung in der Stillzeit nicht empfohlen. |
| Paroxetin | Nur bei zwingender Indikation in der Schwangerschaft anwenden, Anwendung in der Stillzeit nicht empfohlen. |
| Citalopram | Keine Risiken im Tierversuch, aber keine Erfahrungen am Menschen. Anwendung in der Stillzeit nicht empfohlen. |
| Sertralin | Nur bei zwingender Indikation in der Schwangerschaft anwenden, Anwendung in der Stillzeit nicht empfohlen. |

Quelle: IGES nach Fachinformationen der Hersteller

Wie bei allen neueren Arzneimitteln besteht auch bei den SSRI das Problem, dass keine ausreichenden Erfahrungen für die Anwendung in der Schwangerschaft vorliegen. Es gibt jedoch Hinweise aus einer Studie, dass Fluoxetin das ungeborene Kind schädigen kann, allerdings liegen auch mehrere Studien vor, bei denen Fluoxetin während der Schwangerschaft zu keiner negativen Auswirkung auf das Kind führte. Wegen der unklaren Situation empfehlen die meisten Hersteller der anderen SSRI auch für ihre Präparate, diese während der Schwangerschaft nur einzusetzen, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Die Anwendung der SSRI während der Stillzeit gilt als nicht empfehlenswert, da alle SSRI in die Muttermilch übergehen.

6.1.1.10 Zusammenfassende Beurteilung der SSRI

Antidepressive Arzneimittel haben neben der stimmungsaufhellenden Wirkung je nach Wirkstoff zusätzlich einen angst- und spannungslösenden, antriebssteigernden oder -dämpfenden Effekt. Diese Zusatzwirkungen spielen eine wichtige Rolle bei der individuellen ärztlichen Verordnung.

Welchen Wirkstoff der Arzt aus der Substanzgruppe auswählt, hängt davon ab, welche Symptome beim individuellen Patienten im Vordergrund stehen,

als wie schwer die Depression einzustufen ist, welche anderen Erkrankungen noch vorliegen und welche unerwünschten Wirkungen einer Substanz unbedingt vermieden werden sollen.

Tabelle 21: Spezifische Charakteristika der SSRI im Überblick

| Wirkstoff | Einführung | Vor- und Nachteile | Dokumentation ⁴⁴ |
|------------|------------|---|-----------------------------|
| Zimelidin | 1983 | <ul style="list-style-type: none"> Original-Präparat wurde 18 Monate nach Einführung vom Markt genommen | 94 |
| Fluvoxamin | 1984 | <ul style="list-style-type: none"> Empfehlung in Leitlinien (AkdÄ 1997; DGPPN 2000a, b; Dengler und Selbmann 2000; Kennedy et al. 2001) Sehr viele Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Kennedy et al. 2001) | 1980 - 89: 46; ab 1990: 227 |
| Fluoxetin | 1990 | <ul style="list-style-type: none"> Empfehlung in Leitlinien (AkdÄ 1997; DGPPN 2000a, b; Dengler und Selbmann 2000; Kennedy et al. 2001) Zulassung für die Indikation Bulimie Sehr viele Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Kennedy et al. 2001) | 744 |
| Paroxetin | 1992 | <ul style="list-style-type: none"> Empfehlung in Leitlinien (AkdÄ 1997; DGPPN 2000a, b; Dengler und Selbmann 2000; Kennedy et al. 2001) Sehr viele Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Kennedy et al. 2001) | 341 |
| Citalopram | 1996 | <ul style="list-style-type: none"> Empfehlung in Leitlinien (AkdÄ 1997; DGPPN 2000a, b; Dengler und Selbmann 2000) Keine klinisch relevanten Wechselwirkungen (Kennedy et al. 2001) | 169 |
| Sertralin | 1997 | <ul style="list-style-type: none"> Empfehlung in Leitlinien (AkdÄ 1997; DGPPN 2000a, b; Dengler und Selbmann 2000; Kennedy et al. 2001) Keine klinisch relevanten Wechselwirkungen (Kennedy et al. 2001) | 277 |

Quelle: IGES nach Literaturangaben (s. a. Abschnitt 8.2.1)

Da Antidepressiva oft über mehrere Monate eingenommen werden müssen, sind gerade die eventuell auftretenden Nebenwirkungen von besonderer Bedeutung. Verglichen mit älteren Antidepressiva sind die SSRI mit einem anderen Nebenwirkungsprofil ausgestattet, das insbesondere durch das Fehlen von anticholinergen Nebenwirkungen, Kardiotoxizität und Sedierung

⁴⁴ Anzahl der Publikationen, die eine Suche nach dem Namen des entsprechenden SSRI in Medline (Clinical queries) ergibt. Es wurden die „Filter“ Therapie und Spezifität gewählt. (Stand: Dezember 2001)

gekennzeichnet ist; in ihrer Wirksamkeit unterscheiden sie sich aber ansonsten nicht wesentlich von den trizyklischen Antidepressiva. Da SSRI im ambulanten Bereich bei der Depression genau so gut wirksam sind wie die trizyklischen Antidepressiva, werden sie heute in einigen Leitlinien auch schon als Mittel der 1. Wahl gegenüber den TZA bevorzugt.

Betrachtet man die einzelnen SSRI im Vergleich, dann ergeben sich zwischen den Wirkstoffen durchaus relevante Unterschiede, die für die Auswahl durch den Arzt bedeutsam sind. Der erste SSRI, das Zimelidin, steht für die Therapie gar nicht mehr zur Verfügung, da er wegen häufiger immunologischer Nebenwirkungen bald nach der Zulassung wieder vom Markt genommen wurde (Arznei-Telegramm 2/90). Solche immunologischen Nebenwirkungen gehören jedoch nicht zum allgemeinen Profil der SSRI, denn sie treten bei den später eingeführten SSRI gar nicht oder nur äußerst selten auf. Gegenüber den älteren SSRI haben Citalopram und Sertralin den entscheidenden Vorteil, dass bei ihnen bisher keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beobachtet wurden. Dadurch wird die Anwendung wesentlich erleichtert und die Arzneimittelsicherheit erhöht.

6.1.2 ACE-Hemmer (ACE)

Mit Einführung der ACE-Hemmer begann in den späten 70er Jahren eine neue Ära in der Behandlung des Bluthochdrucks. Es stellte sich bald heraus, dass ACE-Hemmer nicht nur zur Behandlung fast aller Formen der Hypertonie geeignet sind, sondern sich auch erfolgreich in der Therapie der Herzinsuffizienz, des Myokardinfarkts oder der diabetischen Nephropathie (Nierenschädigung, die durch einen Diabetes mellitus bedingt ist) einsetzen lassen.

ACE-Hemmer greifen im Renin-Angiotensin-System an, das bei der Regulation des Blutdrucks und des Salz-Wasser-Haushalts eine entscheidende Rolle spielt. Das Renin ist seit über 100 Jahren bekannt: Es wurde 1898 als blutdruckerhöhende Substanz in der Niere entdeckt. Dass die Nieren an der Entstehung der Hypertonie beteiligt sind, hatte man schon im 18. Jahrhundert vermutet, aber die Hypothese fand erst nach 1934 größere Beachtung, nachdem Goldblatt gezeigt hatte, dass die Verengung einer Nierenarterie zu einem anhaltenden Bluthochdruck führt. Die genaue Funktion des Renins ist seit 1940 bekannt. Es wirkt nicht selbst blutdruckerhöhend sondern spaltet Angiotensinogen zu Angiotensin I. Angiotensin I wiederum wird vom Angiotensin-Konversions-Enzym (ACE) in Angiotensin II umgewandelt, das schließlich über verschiedene Mechanismen den Blutdruck erhöht (Hardman und Limbird 2001).

6.1.2.1 Kurze Historie

In den 60er Jahren wurden im Gift von Grubenottern Stoffe gefunden, die den Blutdruck senken. Es stellte sich heraus, dass diese Blutdrucksenkung auf einer Hemmung des ACE beruht. Das Schlangengift enthielt also einen natürlichen ACE-Hemmer. Man prüfte, ob sich dieses Wirkprinzip, die ACE-Hemmung, therapeutisch nutzen ließe. Als erstes wurde der Eiweißstoff Teprotid geprüft. Er erwies sich als wirksam sowohl bei Hypertonie als auch bei Herzinsuffizienz. Eiweißstoffe lassen sich jedoch nicht in Tablettenform (oral) verabreichen, weil sie von den Verdauungsenzymen im Magen zerstört werden. Es wurden daher gezielt Stoffe entwickelt, die genau wie Teprotid wirken, aber oral gegeben werden können. Am Ende dieser Forschungsbemühungen stand das Captopril, der erste therapeutisch anwendbare ACE-Hemmer, der auch heute noch ein Standardwirkstoff unter den ACE-Hemmern ist (Hardman und Limbird 2001).

Dem Captopril folgten in Deutschland bis heute 12 weitere ACE-Hemmer. Die längsten Erfahrungen hat man mit Captopril und Enalapril. Diese beiden ACE-Hemmer sind zugleich die am besten untersuchten Wirkstoffe unter den ACE-Hemmern. Aber auch für viele andere ACE-Hemmer konnte in großen klinischen Studien gezeigt werden, dass sie die Sterblichkeit bei Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt senken.

Tabelle 22: Übersicht über die in Deutschland eingeführten ACE-Hemmer

| Wirkstoff | Jahr der Markteinführung | Präparat |
|------------------|---------------------------------|------------------|
| Captopril | 1981 | Lopirin® |
| Enalapril | 1984 | Pres®, Xanef® |
| Lisinopril | 1989 | Acerbon®, Coric® |
| Perindopril | 1989 | Coversum® |
| Ramipril | 1990 | Vesdil®, Delix® |
| Quinapril | 1991 | Accupro® |
| Cilazapril | 1992 | Dynorm® |
| Fosinopril | 1992 | Fosinorm® |
| Benazepril | 1993 | Cibacen® |
| Trandolapril | 1993 | Udrik®, Gopten® |
| Moexipril | 1997 | Fempress® |
| Spirapril | 1997 | Quadropril® |
| Imidapril | 1999 | Tanatril® |

Quelle: IGES nach Schwabe und Paffrath (1987 ff.); Fricke und Klaus (1986); IMS-Daten (Captopril)

6.1.2.2 Pharmakokinetik

Die einzelnen Substanzen der Wirkstoffgruppe ACE-Hemmer zeichnen sich durch eine große Vielfalt in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften aus.

Eine typische Eigenschaft fast aller ACE-Hemmer ist, dass es sich um sog. Prodrugs handelt. Das bedeutet, dass die Wirkstoffe nach Resorption erst in

der Leber in ihrer aktive Form überführt werden müssen: Bis auf Captopril und Lisinopril muss bei allen ACE-Hemmern erst eine zweite Carboxylgruppe freigelegt werden. Nur in Form der Dicarbonsäuren („Prilate“) sind die Wirkstoffe in der Lage, an eine für die Funktion des ACE essenzielle Zn^{2+} -Gruppe zu binden und so das ACE zu hemmen (Hardman und Limbird).

Aufnahme und Wirkungseintritt

Die orale Bioverfügbarkeit (Anteil der im Blut wiedergefundenen Menge nach oraler Gabe) liegt bei den meisten ACE-Hemmern in einem Bereich zwischen 20 und 40 %. Bei Moexipril kann die Bioverfügbarkeit bei nur 13 % liegen. Die niedrige Bioverfügbarkeit von Moexipril ist durch eine unvollständige Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt begründet. Die höchsten Bioverfügbarkeiten zeigen Captopril mit 60 bis 65 % und Spirapril mit 70 %.

Enalapril ist der einzige ACE-Hemmer, der in Form des aktiven Enalaprilats als injizierbare Darreichungsform zur Verfügung steht. Hier setzt die Wirkung bereits 30 Minuten nach Verabreichung des Medikaments ein.

Wie aus Tabelle 23 ersichtlich, beginnt die Hypertoniebehandlung bei vielen ACE-Hemmern mit einer geringeren Initialdosis, gefolgt von einer höheren Erhaltungsdosis. Bei einer Reihe von ACE-Hemmern (Benazepril, Fosinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril) kann die Dosisanpassung für die Erhaltungstherapie unterbleiben, was in der Praxis in manchen Fällen eine Erleichterung darstellen kann.

Beim Wirkungseintritt der ACE-Hemmer muss – wie bei vielen anderen Medikamenten auch – zwischen dem akuten, messbaren Beginn der Wirkung und der maximal erreichbaren Wirkung unterschieden werden. Der maximale blutdrucksenkende Effekt nach Dauertherapie wird bei allen ACE-Hemmern erst nach etwa 3 bis 4 Wochen erreicht. Unterschiede gibt es jedoch in der akuten Wirkung. Diese setzt nach 20 Minuten (Captopril, Perindopril) bis 3 bzw. 6 Stunden (Moexipril) ein. Die Zeit bis zur maximalen Blutdrucksenkung nach einmaliger Gabe eines ACE-Hemmers variiert zwischen 60 bis 90 Minuten (Captopril) bis hin zu 5 bis 9 Stunden (Ramipril).

Tabelle 23: Pharmakokinetische Eigenschaften der ACE-Hemmer

| Wirkstoff | Bioverfügbarkeit (%) | Dosierung bei Hypertonie Initial / Erhaltung / Max. (mg/d) | Wirkung (antihypertensiv) | | Besonderheiten |
|--------------|----------------------|--|---------------------------|--------|--|
| | | | Beginn | Max. | |
| Captopril | 60-65 | 12,5 / 2x25-50 / 150 | 20 min | 90 min | <ul style="list-style-type: none"> kein Prodrug dialysierbar |
| Enalapril | 30-55 | 5 / 10 / 2x20 | 1 h | 4-8 h | <ul style="list-style-type: none"> parenteral dialysierbar |
| Lisinopril | ca. 25 | 5 / 10 / 40 | 1-2 h | 6 h | kein Prodrug |
| Perindopril | 20-35 | 4 / 4 / 8 | 20 min | 4-6 h | dialysierbar |
| Ramipril | 44 | 2,5 / 2,5-5 / 10 | 1,5 h | 5-9 h | |
| Quinapril | ca. 38 | 10 / 10 / 2x20 | 30-60 min | 2-4 h | |
| Cilazapril | 19-29 | 1,25/ 2,5 / 5 | 1 h | 1 h | dialysierbar |
| Fosinopril | 25-29 | 10 / 10-20 / 40 | 1 h | 3-6 h | dialysierbar |
| Benazepril | 28 | 10 / 10 / 40 | 2 h | 2-6 h | |
| Trandolapril | 40-60 | 2 / 2-4 / – | 30 min | 2-4 h | |
| Moexipril | 13-22 | 7,5 / 7,5-15 / 30 | 3-6 h | k. A. | Interaktion mit Nahrungsaufnahme |
| Spirapril | 70 | 3 / 6 / – | 1 h | 3-6 h | |
| Imidapril | 42 | 5 / 10 / 20 | 30 min | 6-8 h | <ul style="list-style-type: none"> dialysierbar Interaktion mit Nahrungsaufnahme |

Quelle: IGES nach Fachinformationen der Hersteller und Literaturangaben (z. B. Scholz und Schwabe 2000; Hardman und Limbird 2001)

Die ACE-Hemmer Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Imidapril sind dialysierbar. Die Überdosierung von ACE-Hemmern kann zu lebensbedrohlichen Zuständen mit schwerem Blutdruckabfall, verlangsamter Herzfrequenz, Kreislaufschock, Nierenversagen und Elektrolytstörungen führen. Glücklicherweise sind Überdosierungen mit ACE-Hemmern selten

und daher liegen wenig Erfahrungen mit der Behandlung von solchen Intoxikationen vor. Die Möglichkeit, Medikamente bei Überdosierung durch Dialyse aus dem Blut zu entfernen, stellt jedoch prinzipiell einen potenziellen Vorteil gegenüber nicht dialysierbaren Arzneimitteln dar.

Dauer der Wirkung

Auch bei ACE-Hemmern korreliert die Wirkdauer mit der Halbwertszeit des Wirkstoffs. Entsprechend lässt sich diese Wirkstoffgruppe in drei Subgruppen unterteilen, nämlich solche mit kurzer, mittlerer und langer Halbwertszeit bzw. Wirkdauer. Bis auf Cilazapril spiegelt sich die Halbwertszeit recht gut in der täglichen Einnahmefrequenz der Wirkstoffe wieder. Kurz wirksame ACE-Hemmer werden 1- bis 2-mal pro Tag verabreicht, die mittel und lang wirksamen in der Regel 1-mal.

Tabelle 24: Wirkdauer und tägliche Einnahmefrequenz der ACE-Hemmer

| Gruppe | Wirkstoff | Halbwertszeit (h) | Tägliche Einnahmefrequenz |
|------------------------|------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Kurze Halbwertszeit | Captopril | 2 | 1- bis 2-mal |
| | Cilazapril | 1-2 | 1-mal |
| | Quinapril | 3 | 1- bis 2-mal |
| Mittlere Halbwertszeit | Benazepril | 11 | 1- bis 2-mal |
| | Enalapril | 11 | 1- bis 2-mal |
| | Fosinopril | 12 | 1-mal |
| | Lisinopril | 10-13 | 1-mal |
| | Moexipril | 8 | 1-mal |
| | Perindopril | 7-9 | 1-mal |
| | Ramipril | 10-16 | 1-mal |
| Lange Halbwertszeit | Imidapril | 10-19 | 1-mal |
| | Spirapril | 30 | 1-mal |
| | Trandolapril | 16-24 | 1-mal |

Quelle: IGES nach Fischler und Follath (1999) und Gysling (1995)

Die Wirkdauer spielt durchaus eine Rolle bei der Auswahl des ACE-Hemmers. Für die Patienten ist es gewiss angenehmer, wenn sie täglich nur einmal an die Einnahme ihres ACE-Hemmers denken müssen. Unter bestimmten Bedingungen sind aber auch kurz wirksame und damit gut steuerbare ACE-Hemmer von Vorteil, beispielsweise bei der Behandlung des Herzinfarkts. Nach einem Infarkt ist es wichtig, den Blutdruck nicht zu sehr absinken zu lassen, damit eine weitere Schädigung des Herzmuskelgewebes vermieden wird. Daher werden in diesem Fall kurz wirksame ACE-Hemmer wie Captopril bevorzugt. Bei der Dauertherapie des Bluthochdrucks dagegen ist nach Einstellung der Dosierung eine möglichst langanhaltende und gleichbleibende Wirkung von Nutzen, und man wird eher mittel- und langwirksame ACE-Hemmer einsetzen.

Ausscheidung und Dosisanpassung

Etwa die Hälfte der hier besprochenen ACE-Hemmer (Captopril, Cilazapril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril, Perindopril) wird zum Großteil über die Nieren (renal) ausgeschieden. Bei den übrigen Wirkstoffen erfolgt eine gemischte Elimination sowohl über die Nieren als auch über die Leber (hepatisch). Es gibt jedoch bisher keinen ACE-Hemmer, der nur hepatisch eliminiert wird; lediglich beim Trandolapril überwiegt mit 70 % die Ausscheidung über die Leber. Die Dosierungen der überwiegend renal ausgeschiedenen ACE-Hemmer müssen schon bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz angepasst, d. h. vermindert werden. Bei vielen Patienten, bei denen ACE-Hemmer indiziert sind, ist mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu rechnen, sodass die Behandlung durch die erforderliche Dosisanpassung komplizierter wird. Für diese Patienten sind die seit 1992 zur Verfügung stehenden ACE-Hemmer (Fosinopril, Benazepril, Trandolapril, Moxipril, Spirapril) von Vorteil.

Bei mäßigen Störungen der Leberfunktion muss bis auf Trandolapril und Imidapril die Dosis der ACE-Hemmer nicht angepasst werden. Allerdings sind bei schweren Störungen der Leberfunktion oder primären Lebererkrankungen die meisten ACE-Hemmer kontraindiziert; lediglich Lisinopril, Fosinopril, Trandolapril und Imidapril können in diesen Fällen angewendet werden. Fosinopril kann außerdem auch bei kombinierten Störungen der Nieren- und Leberfunktion gegeben werden, ohne dass eine Dosisanpassung erforderlich wäre.

Tabelle 25: Notwendigkeit der Dosisanpassung von ACE-Hemmern bei Nieren- und Leberinsuffizienz

| Wirkstoff | Elimination | Leichte / mäßige Niereninsuffizienz* | Mäßige Leberinsuffizienz |
|--------------|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| Captopril | überwiegend renal | ja | nein** |
| Enalapril | überwiegend renal | ja | nein** |
| Lisinopril | überwiegend renal | ja | nein |
| Perindopril | überwiegend renal | ja | nein** |
| Ramipril | renal / hepatisch (ca. 60 / 40) | ja | nein** |
| Quinapril | überwiegend renal | ja | nein** |
| Cilazapril | überwiegend renal | ja | keine Angaben** |
| Fosinopril | renal / hepatisch (ca. 50 / 50) | nein | nein |
| Benazepril | renal / hepatisch (ca. 50 / 50) | nein | nein** |
| Trandolapril | renal / hepatisch (ca. 30 / 70) | nein | ja |
| Moexipril | renal / hepatisch | nein | nein** |
| Spirapril | renal / hepatisch (ca. 50 / 50) | nein | nein** |
| Imidapril | renal / hepatisch | ja | ja |

Quelle: IGES nach Fachinformationen der Hersteller und Literaturangaben

* Kreatinin-Clearance > 30ml/min; Serum-Kreatinin < 1,8mg/dl

** Absolute oder relative Kontraindikation bei primärer Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz

6.1.2.3 Pharmakodynamik

ACE-Hemmer unterscheiden sich nicht prinzipiell in ihren pharmakodynamischen Wirkungen. Zwar sind Unterschiede in der Wirkstärke bekannt, doch darf Wirkstärke nicht mit Wirksamkeit verwechselt werden: Der wirkschwächste ACE-Hemmer Captopril ist bei Hypertonie genau so gut wirksam wie der wirkstärkste ACE-Hemmer Benazepril.

Unterschiede in der Pharmakodynamik könnten sich aus der Entdeckung des Gewebs-ACE („Tissue-ACE“) ergeben. Nach der klassischen Vorstellung wird im Blut zirkulierendes Angiotensin I vom ACE, das sich im Blut und in der Lunge befindet, in Angiotensin II umgewandelt. Angiotensin II zirkuliert ebenfalls im Blut, bis es eines seiner Zielorgane (vor allem Blut-

gefäße, Herz, Niere) erreicht und dort eine Wirkung auslöst. Das Modell vom frei zirkulierenden ACE scheint aber so nicht zu stimmen. Der Großteil des ACE ist gebunden, z. B. an die Endothelzellen der Blutgefäße, aber auch in Gewebe wie dem Herzmuskel. Die Aktivierung des Gewebs-ACE scheint eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen zu spielen (Francis und Gassler 2001). Die Hemmung des Gewebs-ACE sollte bei diesen Erkrankungen eine besonders wirksame Therapie darstellen.

Tabelle 26: Pharmakodynamische Eigenschaften der ACE-Hemmer

| Wirkstoff | Pharmakodynamische Eigenschaften |
|------------------|--|
| Captopril | Zuerst eingeführter Wirkstoff, der als Standardsubstanz gilt |
| Enalapril | Hemmung des ACE ist stärker als bei Captopril |
| Lisinopril | Bindet genauso stark an ACE wie Enalapril |
| Perindopril | Bindung an ACE vergleichbar mit Enalapril, Quinapril, Ramipril und Lisinopril |
| Ramipril | Hemmung von Gewebs-ACE |
| Quinapril | <ul style="list-style-type: none"> • Bindung an ACE ähnlich wie bei Enalapril, Ramipril, Lisinopril und Perindopril • Hemmung von Gewebs-ACE |
| Cilazapril | Wirkt bis zu 2,7-fach stärker als Enalapril und bis zu 26-fach stärker als Captopril |
| Fosinopril | Wirkstärke vergleichbar mit Enalapril |
| Benazepril | Erwies sich in Laboruntersuchungen als stärkster ACE-Hemmer |
| Trandolapril | Bislang keine pharmakodynamischen Besonderheiten bekannt |
| Moexipril | Bislang keine pharmakodynamischen Besonderheiten bekannt |
| Spirapril | Bislang keine pharmakodynamischen Besonderheiten bekannt |
| Imidapril | Wirkstärke 3-fach größer als bei Enalapril |

Quelle: IGES nach Literaturangaben (s. Abschnitt 8.2.2)

Tatsächlich gelten ACE-Hemmer als besonders wirksam bei vielen Herz-Kreislauf-, aber auch bestimmten Nierenerkrankungen. Die Wirksamkeit der einzelnen ACE-Hemmer bei der Hemmung des Gewebs-ACE scheint

aber sehr unterschiedlich zu sein. Die zukünftigen Ergebnisse von Untersuchungen dieses neuen Aspekts könnten durchaus relevante pharmakodynamische Unterschiede zwischen den verschiedenen ACE-Hemmern belegen.

6.1.2.4 Indikationen und Anwendergruppen

Die prinzipiellen Indikationen für ACE-Hemmer sind die meisten Formen des Bluthochdrucks (essenzielle Hypertonie), die Herzinsuffizienz, die Linksherzinsuffizienz (linksventrikuläre Dysfunktion), der Herzinfarkt und durch einen Diabetes mellitus bedingte Nierenschäden (diabetische Nephropathie).

Die breitesten Indikationen haben Captopril und Enalapril. Für die Behandlung der Hypertonie können alle ACE-Hemmer eingesetzt werden, viele auch bei der Herzinsuffizienz. Für die Anwendung nach Herzinfarkt und bei Linksherzinsuffizienz sind neben Captopril und Enalapril nur noch Lisinopril, Ramipril und Trandolapril zugelassen.

Captopril kann bei allen Alterstufen von Neugeborenen bis Senioren angewendet werden. Enalapril darf bei Jugendlichen, Erwachsenen und Senioren eingesetzt werden. Für die übrigen ACE-Hemmer ist nur eine Anwendung bei Erwachsenen und Senioren möglich.

Vollkommen ausgeschlossen von der Therapie mit allen ACE-Hemmern sind Schwangere, denn ab dem 4. Schwangerschaftsmonat können ACE-Hemmer zu schweren Entwicklungsstörungen beim ungeborenen Kind führen. Auch in der Stillzeit dürfen ACE-Hemmer nicht eingesetzt werden.

Tabelle 27: Indikationen und Anwendergruppen der ACE-Hemmer

| Wirkstoff | Indikationen (gesichert) | Anwendergruppen |
|------------------|--|--------------------------------------|
| Captopril | <ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie) • Herzinsuffizienz • Linksherzinsuffizienz nach Herzinfarkt • Diabetikerniere (Diabetische Nephropathie) | Neugeborene bis Senioren |
| Enalapril | <ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie) • Herzinsuffizienz • Linksherzinsuffizienz | Jugendliche, Erwachsene und Senioren |
| Lisinopril | <ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie) • Herzinsuffizienz • Akuter Herzinfarkt | Erwachsene und Senioren |
| Perindopril | <ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie) • Herzinsuffizienz | Erwachsene und Senioren |
| Ramipril | <ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie) • Geringe bis mäßige Herzinsuffizienz nach akutem Herzinfarkt | Erwachsene und Senioren |
| Quinapril | <ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie) • Herzinsuffizienz | Erwachsene und Senioren |
| Cilazapril | <ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie) | Erwachsene und Senioren |
| Fosinopril | <ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie) • Herzinsuffizienz | Erwachsene und Senioren |
| Benazepril | <ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie) • Herzinsuffizienz | Erwachsene und Senioren |
| Trandolapril | <ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie) • Linksherzinsuffizienz nach Herzinfarkt | Erwachsene und Senioren |
| Moexipril | <ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie) | Erwachsene |
| Spirapril | <ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie) | Erwachsene und Senioren |
| Imidapril | <ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie) | Erwachsene und Senioren |

Quelle: IGES nach Fachinformationen der Hersteller

6.1.2.5 Therapeutische Wirkungen ⁴⁵

Arterielle Hypertonie

Für alle ACE-Hemmer ist die blutdrucksenkende Wirkung belegt. In allen maßgeblichen Leitlinien zur Therapie der arteriellen Hypertonie werden ACE-Hemmer neben Beta-Blockern, Diuretika und Kalzium-Antagonisten als Medikamente der ersten Wahl empfohlen. Bei Langzeitbehandlung des Bluthochdrucks mit ACE-Hemmern sieht man zudem eine Rückbildung der durch den Bluthochdruck verursachten Verdickung des Herzmuskels (linksventrikuläre Hypertrophie). Die Wirksamkeit ist bei allen ACE-Hemmern gleich. Wirkstoffe mit langer Wirkdauer wie Lisinopril, Imidapril, Trandolapril und Perindopril bewirken allerdings geringere Schwankungen zwischen minimalen und maximalen Blutdruckwerten. Ob diese verminderten Schwankungen des Blutdrucks die Langzeitprognose positiv beeinflussen, ist derzeit noch unklar.

Herzinsuffizienz und Herzinfarkt

Eine Reihe großer Studien hat eindrucksvoll gezeigt, dass durch verschiedene ACE-Hemmer die Mortalität bei Herzinsuffizienz und nach Herzinfarkt deutlich gesenkt werden kann (s. Tabelle 28). Möglicherweise ist diese Wirkung bei allen ACE-Hemmern vorhanden, doch sind nicht alle Wirkstoffe daraufhin geprüft worden. Soll also sicher gestellt werden, dass ein ACE-Hemmer auch tatsächlich die Sterblichkeit nach akutem Herzinfarkt senkt, so muss derzeit Captopril, Ramipril, Lisinopril oder Trandolapril eingesetzt werden.

Nierenschäden

Ein Diabetes kann typischerweise zu Nierenschäden führen (diabetische Nephropathie). Über einen noch unbekanntem Mechanismus wirken ACE-Hemmer der diabetischen Nephropathie entgegen. Eine gesicherte Indikation für die diabetische Nephropathie besteht zwar bisher nur für Captopril, doch gibt es Hinweise, dass auch eine Reihe weiterer ACE-Hemmer bei der diabetischen Nephropathie wirksam ist. Daher gelten ACE-Hemmer bei Diabetikern mit einer Hypertonie als Mittel der 1. Wahl (nachgewiesen für Captopril, Enalapril, Lisinopril und Ramipril). Inzwischen werden ACE-Hemmer wegen ihrer protektiven Wirkung auf die Nieren auch bei solchen Diabetikern empfohlen, die zwar keine Hypertonie, aber einen Hinweis auf eine beginnende Nephropathie haben (bei Mikroalbuminurie).

⁴⁵ Siehe auch die Literaturangaben in Abschnitt 8.2.2

Darüber hinaus scheinen ACE-Hemmer nicht nur bei diabetischer Nephropathie wirksam zu sein: Für Rampril (Ruggenenti et al. 2001) und Benazepril (Maschio et al. 1999) gibt es Hinweise, dass sie auch die Progression bei der nicht-diabetischen Nephropathie verzögern können.

Tabelle 28: Auswahl kontrollierter Studien zur therapeutischen Wirksamkeit von ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz und Herzinfarkt

| Wirkstoff | Studie | Indikationen | Ergebnisse: Reduktion des relativen Risikos in % | |
|--------------|------------------|---|--|--------|
| Captopril | SAVE | <ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz • Linksventrikuläre Dysfunktion | Mortalität | – 19% |
| | | | Herzinsuffizienz | – 22% |
| | | | Re-Infarkte | – 25% |
| | ISIS 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Akuter Myokardinfarkt | Mortalität | – 7% |
| Enalapril | CONSENSUS I | <ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz | Mortalität | – 27% |
| | SOLVD treatment | <ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz • Linksventrikuläre Dysfunktion | Mortalität | – 16% |
| | SOLVD prevention | <ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz • Linksventrikuläre Dysfunktion | Mortalität | – 8% |
| | | | Herzinsuffizienz | – 20% |
| | | | Re-Infarkte | – 21% |
| Ramipril | AIRE | <ul style="list-style-type: none"> • Akuter Herzinfarkt • Herzinsuffizienz | Mortalität | – 27% |
| | | | Herzinsuffizienz | – 22% |
| | | | Re-Infarkte | – 11%* |
| Lisinopril | GISSI-3 | <ul style="list-style-type: none"> • Akuter Herzinfarkt | Mortalität | – 11% |
| Trandolapril | TRACE | <ul style="list-style-type: none"> • Akuter Herzinfarkt • Linksventrikuläre Dysfunktion | Mortalität | – 22% |
| | | | Herzinsuffizienz | – 29% |
| | | | Re-Infarkte | – 14%* |

Quelle: IGES nach Fischler und Follath (1999), s. auch Literaturangaben in Abschnitt 8.2.2

* Nicht signifikant

Weitere Wirkungen

Für einige ACE-Hemmer sind neben den genannten therapeutischen Wirkungen weitere Effekte nachgewiesen worden (s. Tabelle 29). Enalapril und Lisinopril reduzieren das Auftreten von Migräne-Attacken (Bender 1995; Schrader et al. 2001) und sind daher bei Patienten mit Migräne wahrschein-

lich von Vorteil, wenn sie mit einem ACE-Hemmer behandelt werden müssen.

Für Ramipril wurde in der HOPE-Studie gezeigt, dass es bei Patienten ohne Herzinsuffizienz, jedoch mit hohem kardiovaskulärem Risiko (z. B. bei Diabetes oder Arteriosklerose und je einem zusätzlichen Risikofaktor) die Sterblichkeit sowie die Anzahl der Herzinfarkte und Schlaganfälle senkte (HOPE Study Investigators 2000). Die SECURE-Studie, eine Unterstudie von HOPE, zeigte zudem, dass das Voranschreiten der Arteriosklerose durch Ramipril gehemmt wurde (Lonn et al. 2001).

Unabhängig vom Vorhandensein einer Hypertonie verminderte Perindopril das Wiederauftreten von Schlaganfällen, wenn es den Patienten zusammen mit dem Diuretikum Indapamid gegeben wurde (Progress Collobarative Group 2001).

Es ist möglich, dass die genannten Wirkungen auch bei anderen ACE-Hemmern vorhanden sind. Bisher ist dies für andere ACE-Hemmer aber nicht gezeigt worden, und solange haben die Wirkstoffe Enalapril, Lisinopril, Ramipril und Perindopril bei bestimmten Patienten einen Vorteil gegenüber anderen Vertretern der Wirkstoffgruppe.

Tabelle 29: Beispiele für weitere Eigenschaften und Wirkungen, die für bestimmte ACE-Hemmer gezeigt wurden

| Wirkstoff | Wirkung oder Eigenschaft |
|------------------|--|
| Enalapril | <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion von Migräneattacken (Bender 1995) |
| Lisinopril | <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion von Migräneattacken (Schrader et al. 2001) |
| Perindopril | <ul style="list-style-type: none"> • PROGRESS-Studie: Reduktion von Schlaganfallrezidiven bei Gabe von Perindopril zusammen mit Indapamid (Progress Collobarative Group 2001) |
| Ramipril | <ul style="list-style-type: none"> • HOPE-Studie: Reduktion der Mortalität; Reduktion von Herzinfarkt und Schlaganfall bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, jedoch ohne Herzinsuffizienz (HOPE Study Investigators 2000) • SECURE-Studie: Verlangsamung der Progredienz arteriosklerotischer Verdickungen an Halsschlagadern (Lonn et al. 2001) |

Quelle: IGES nach Literaturangaben (s. a. Abschnitt 8.2.2)

6.1.2.6 Unerwünschte Wirkungen

Alle ACE-Hemmer können prinzipiell die gleichen unerwünschten Wirkungen hervorrufen. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind in Tabelle 30 zusammengefasst. Die Häufigkeit, mit der die Nebenwirkungen auftreten, unterscheidet sich bei den einzelnen ACE-Hemmern nur geringfügig. Insofern bieten die Nebenwirkungen keinen Anhaltspunkt zur Auswahl eines geeigneten ACE-Hemmers für einen bestimmten Patienten.

Tabelle 30: Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen der ACE-Hemmer

| Organsystem | Unerwünschte Wirkung |
|-----------------------|--|
| Herz-Kreislauf-System | übermäßige Blutdrucksenkung |
| Niere | Verschlechterung einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung |
| Atemwege | trockener Reizhusten (0,2-14 % aller Patienten, bei Frauen häufiger) |
| Magen-Darm-Trakt | Durchfall, Verdauungsstörungen u. a. |
| Haut, Gefäße | allergische Hautreaktionen, Urtikaria, angioneurotisches Ödem |
| Nervensystem | Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen |
| Blut | Blutbildveränderungen, Hyperkaliämie |

Quelle: IGES nach Apo-Telex 1/2000 (Apotheke Stadtkrankenhaus Rüsselsheim)

6.1.2.7 Wechselwirkungen

Eine Reihe von Wechselwirkungen ist allen ACE-Hemmer gemeinsam. Beispielsweise vermindert Kochsalz bei allen ACE-Hemmern den blutdrucksenkenden Effekt. Da es sich um pharmakodynamische Wechselwirkungen handelt und da nach bisherigen Erkenntnissen keine relevanten pharmakodynamischen Unterschiede zwischen den verschiedenen ACE-Hemmern bestehen, sollten erwartungsgemäß auch die pharmakodynamischen Wechselwirkungen gleich sein.

Daneben gibt es einige, meist pharmakokinetische Wechselwirkungen, die nur bei einzelnen ACE-Hemmern auftreten (s. Tabelle 31). Patienten, die z. B. wegen einer psychiatrischen Erkrankung mit einem Neuroleptikum

oder Imipramin behandelt werden müssen, sollten nicht mit Quinapril behandelt werden, wenn sie zusätzlich an einer Herzinsuffizienz leiden.

Tabelle 31: Einzelbewertung der ACE-Hemmer anhand spezifischer Wechselwirkungen

| Wirkstoff | Spezifische Wechselwirkungen |
|------------------|---|
| Quinapril | <ul style="list-style-type: none"> • Neuroleptika, Imipramin: Verstärkung der antihypertensiven Wirkung • Tetrazykline: Reduktion der Resorption der Tetrazykline |
| Fosinopril | <ul style="list-style-type: none"> • Antazida: Reduktion der Resorption von Fosinopril |
| Imidapril | <ul style="list-style-type: none"> • Rifampicin: Verringerung der blutdrucksenkenden Wirkung • Antazida: Reduktion der Resorption von Imidapril |

Quelle: IGES nach Fachinformationen der Hersteller

6.1.2.8 Zusammenfassende Beurteilung der ACE-Hemmer

Derzeit sind in Deutschland 13 verschiedene ACE-Hemmer zugelassen. In Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, einem Standardwerk der Pharmakologie (Hardman und Limbird 2001), heißt es: „There is no compelling reason to favor one ACE inhibitor over another ...“ (Es gibt keinen überzeugenden Grund, einen ACE-Hemmer gegenüber einem anderen zu bevorzugen ...). Bei den ACE-Hemmern ist also anscheinend der so genannte „Klasseneffekt“ besonders ausgeprägt, d. h. die Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen sind abgesehen von den pharmakokinetischen Parametern relativ gering.

Die Wirkung verschiedener ACE-Hemmer ist in großen und bekannten, kontrollierten klinischen Studien überprüft worden. Naturgemäß ist für ältere Wirkstoffe die Wahrscheinlichkeit größer, dass sie in solchen Studien geprüft worden sind. ACE-Hemmern, die nicht in großen klinischen Studien mit älteren ACE-Hemmern verglichen worden sind, haben sehr wahrscheinlich eine ähnliche Wirkung wie ihre Schwestersubstanzen, aber das ist solange nicht sicher, bis eine solche Prüfung durchgeführt worden ist. Trotz der vielen Gemeinsamkeiten fördern auch solche Studien noch Unterschiede zwischen den so ähnlichen ACE-Hemmern zutage, z. B., dass bei der Hypertoniebehandlung die Lebensqualität unter Captopril besser zu sein scheint als unter Enalapril oder dass Imidapril im Vergleich zu Captopril und Enalapril möglicherweise seltener zu Husten führt.

Der Arzt wird anhand des gegenwärtigen Stands der Forschung und seinen persönlichen Erfahrungen von Fall zu Fall entscheiden, welchen ACE-Hemmer er auswählt. Bei dieser Entscheidung wird auch eine Rolle spielen, wie gut untersucht ein ACE-Hemmer ist: Gemessen an der Zahl der veröffentlichten Publikationen sind dies Captopril und Enalapril (s. Tabelle 32).

Tabelle 32: Spezifische Charakteristika der ACE-Hemmer im Überblick

| Wirkstoff | Einführung | Vor- und Nachteile | Dokumentation⁴⁶ |
|------------------|-------------------|---|-----------------------------------|
| Captopril | 1981 | <ul style="list-style-type: none"> • Essential Drug (WHO 1999) • In Lehrbüchern und Richtlinien als geprüft erwähnt (z. B. Hardman und Limbird 2001; Therapie-Empfehlungen der AkdÄ) • Bei Hypertoniebehandlung bessere Lebensqualität im Vergleich zu Enalapril (Testa et al. 1993) • Zulassung für diabetische Nephropathie (Herstellerinformation) | 957 |
| Enalapril | 1984 | <ul style="list-style-type: none"> • In Lehrbüchern und Richtlinien als geprüft erwähnt (z. B. Hardman und Limbird 2001; Therapie-Empfehlungen der AkdÄ) • Leitsubstanz für die langwirkenden ACE-Hemmer (Schwabe und Paffrath 2001) • Reduziert Migräneattacken (Bender 1995) | 1121 |
| Lisinopril | 1989 | <ul style="list-style-type: none"> • In Lehrbüchern und Richtlinien als geprüft erwähnt (z. B. Hardman und Limbird 2001; Therapie-Empfehlungen der AkdÄ) • Reduziert Migräneattacken (Schrader et al. 2001) | 299 |
| Perindopril | 1990 | <ul style="list-style-type: none"> • Reduziert Schlaganfallrezidive (Progress Collaborative Group 2001) | 192 |
| Ramipril | 1991 | <ul style="list-style-type: none"> • In Lehrbüchern und Richtlinien als geprüft erwähnt (z. B. Hardman und Limbird 2001; Therapie-Empfehlungen der AkdÄ) • Progression bei Nephropathie verzögert (Ruggenti et al. 2001) | 204 |

⁴⁶ Anzahl der Publikationen, die eine Suche nach dem Namen des entsprechenden ACE-Hemmers in Medline (Clinical queries) ergibt. Es wurden die „Filter“ Therapie und Spezifität gewählt. (Stand: Dezember 2001)

| Wirkstoff | Einführung | Vor- und Nachteile | Dokumentation⁴⁶ |
|------------------|-------------------|--|-----------------------------------|
| Quinapril | 1992 | <ul style="list-style-type: none"> • In Lehrbüchern und Richtlinien als geprüft erwähnt (z. B. Hardman und Limbird 2001; Therapie-Empfehlungen der AkdÄ) • QUO VADIS: weniger Ischämien nach Bypass-OP, aber keine Änderung des Gesamtverlaufs (O'Neill 2001) | 118 |
| Cilazapril | 1992 | <ul style="list-style-type: none"> • MARCATOR und MERCATOR: Keine verminderte Restenose nach Angioplastie (Faxon 1995; MERCATOR Study Group 1992) | 150 |
| Fosinopril | 1993 | <ul style="list-style-type: none"> • In Lehrbüchern und Richtlinien als geprüft erwähnt (z. B. Hardman und Limbird 2001; Therapie-Empfehlungen der AkdÄ) • Keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (Schwabe und Paffrath 1993) • Geringfügig besser wirksam und besser verträglich als Enalapril (Zannad et al. 1998; Hansson et al. 1996) • An großer Zahl von Patienten auf Verträglichkeit geprüft (Berdah et al. 1998) | 66 |
| Benazepril | 1993 | <ul style="list-style-type: none"> • Verlauf von Niereninsuffizienz verlangsamt (Maschio et al 1996) | 76 |
| Trandolapril | 1993 | <ul style="list-style-type: none"> • In Lehrbüchern und Richtlinien als geprüft erwähnt (z. B. Hardman und Limbird 2001; Therapie-Empfehlungen der AkdÄ) • TRACE: Lebensverlängernd nach Herzinfarkt bei Linksherzinsuffizienz (Torp-Pedersen und Kober 1999) | 103 |
| Moexipril | 1997 | <ul style="list-style-type: none"> • Speziell bei Frauen in den Wechseljahren geprüft, aber nicht im Vergleich zu anderen ACE-Hemmern (Agabiti-Rossei et al. 1999; Koch et al. 1999; Blacher et al. 1998) | |
| Spirapril | 1997 | <ul style="list-style-type: none"> • Bei Hypertoniebehandlung mit Enalapril vergleichbar (Guitard et al. 1997) | 43 |
| Imidapril | 1999 | <ul style="list-style-type: none"> • Wirkung bei Hypertonie vergleichbar mit Captopril und Enalapril, aber seltener Husten durch Imidapril (Huang et al. 2001; Saruta et al. 1995) | |

Quelle: IGES nach Literaturangaben (s. a. Abschnitt 8.2.2)

6.1.3 Nicht-sedierende Antihistaminika (AHI)

Histamin ist sowohl ein Gewebshormon als auch ein Neurotransmitter. Es findet sich in allen Geweben des Körpers. Gespeichert wird Histamin hauptsächlich in den Mastzellen, die eine besondere Rolle bei allergischen Sofortreaktionen spielen, aber auch in spezialisierten Zellen des Magens und in histaminhaltigen Neuronen. Histamin wird von etlichen Organismen zur Abwehr von Feinden eingesetzt und findet sich in Insektengiften oder Brennnesseln. Seine Wirkung im Organismus entfaltet Histamin über drei verschiedene Rezeptoren, die H₁-, H₂- und H₃-Rezeptoren.

Über den H₂-Rezeptor stimuliert das Histamin im Magen die Säuresekretion. Die H₂-Rezeptor-Antagonisten hemmen diese Histaminwirkung und werden daher therapeutisch zur Behandlung von peptischen Ulzera erfolgreich eingesetzt.

Erst vor einigen Jahren wurde der H₃-Rezeptor beschrieben, der die Histaminfreisetzung aus histaminergen Neuronen hemmt. Die physiologische Funktion dieses Rezeptors ist noch weitgehend unklar. Der H₃-Rezeptor ist Ziel experimenteller Studien zum möglichen Einsatz neuer Medikamente wie den H₃-Rezeptor-Antagonisten. Diese könnten bei der Alzheimer-Erkrankung oder bei kindlichen Epilepsien eingesetzt werden (Leurs et al. 1998).

Schließlich gilt Histamin als der wichtigste Mediator der allergischen Sofortreaktion, indem es nach Bindung von entsprechenden Antigenen an IgE-Antikörper aus den Mastzellen freigesetzt wird. Körpereigenes, genau wie von Insekten oder Brennnesseln in den Körper injiziertes Histamin führt über den H₁-Rezeptor an der Haut zur Quaddelbildung und Rötung, an Nervenendigungen zu Juckreiz und – zusammen mit dem H₂-Rezeptor – an den Blutgefäßen zu einem Blutdruckabfall bis hin zum anaphylaktischen Schock. Medikamentöse Wirkstoffe, die am H₁-Rezeptor antagonistisch wirken, sind daher zur symptomatischen Behandlung von Heuschnupfen (allergischer Rhinitis und Konjunktivitis) und allergisch bedingten juckenden Hauterkrankungen geeignet. Auch zur Vorbeugung von Kontrastmittelzwischenfällen können sie eingesetzt werden. Die Wirkung von H₁-Rezeptor-Antagonisten beschränkt sich allerdings weitgehend auf die genannten allergischen Reaktionen, denn beim allergischen Bronchialasthma ist der therapeutische Nutzen von H₁-Rezeptor-Antagonisten sehr viel geringer (Scholz und Schwabe 2000).

6.1.3.1 Kurze Historie

Histamin-Rezeptor-Antagonisten wurden erstmals 1937 entdeckt. Die erste untersuchte Substanz, das 2-Isopropyl-5-Methylphenoxyethyldiethylamin war jedoch für die klinische Anwendung zu toxisch. Dem 1944 beschriebenen Pyrilaminmaleat folgte 1950 das heute noch eingesetzte Diphenhydramin (Hardman und Limbird 1996). Neben der antihistaminergen Wirkung besitzt Diphenhydramin stark sedierende Eigenschaften. Zusätzlich wirkt es anticholinerg und antiemetisch. Aufgrund dieses Wirkprofils wird Diphenhydramin als Mittel gegen Übelkeit und Brechreiz (Antiemetikum) vor allem bei der „Seekrankheit“ sowie als Sedativum eingesetzt. Die anticholinergen Eigenschaften von Diphenhydramin können bei Überdosierung zu Symptomen führen, die denen einer Atropinvergiftung ähneln: Tachykardie, Blutdruckabfall, Halluzinationen, Zittern, Krämpfe und Atemlähmung kennzeichnen das lebensbedrohliche Vergiftungsbild. Diphenhydramin gehört zusammen mit Clemastin und Dimetinden zu den H₁-Rezeptor-Antagonisten der 1. Generation. Clemastin (Tavegil®) und Dimetinden (Fenistil®) wirken ebenfalls sedierend, aber ihnen fehlen die anticholinergen und antiemetischen Eigenschaften, sodass diese Wirkstoffe tatsächlich als systemische Antihistaminika bei allergischen Symptomen eingesetzt werden können. Die Sedierung stellt jedoch für viele Patienten eine sehr lästige unerwünschte Wirkung dar.

Die Ära der 2. Generation von systemischen H₁-Rezeptor-Antagonisten begann in den 80er Jahren mit der Einführung des Terfenadins. Alle H₁-Rezeptor-Antagonisten der 2. Generation greifen spezifisch am H₁-Rezeptor an und haben nur sehr gering ausgeprägte sedierende Eigenschaften. Die Entwicklung der neuen H₁-Antagonisten lässt sich in zwei Phasen unterteilen: Die in der ersten Phase bis 1989 eingeführten Wirkstoffe (neben Terfenadin das Astemizol und Loratadin) überwandern im Vergleich zu den Substanzen der 1. Generation das Problem der sedierenden Wirkung, weil sie die Blut-Hirn-Schranke kaum passieren. Die zweite Phase korrigierte einen Nachteil der „Pioniere“ der 2. Generation: Terfenadin, Astemizol und Loratadin werden über ein Cytochrom-P450-Enzym in der Leber zu aktiven Metaboliten abgebaut. Wenn dieser Metabolismus gestört ist, z. B. durch Einnahme anderer Medikamente, kann es in seltenen Fällen zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen kommen. Mit dem Wirkstoff Cetirizin stand 1990 erstmals ein nicht-sedierender H₁-Rezeptor-Antagonist zur Verfügung, der kaum in der Leber metabolisiert wird und bei dem daher auch keine metabolischen Wechselwirkungen zu erwarten sind (Übersichten bei: Estelle et al. 1994; Hardman und Limbird 1996, 2001; Scholz und Schwabe 2000; DuBuske 2001).

Tabelle 33: Übersicht über die in Deutschland eingeführten H₁-Rezeptor-Antagonisten der 2. Generation (nicht-sedierende Antihistaminika)

| Wirkstoff | Jahr der Markteinführung ⁴⁷ | Präparat |
|---------------|--|-------------|
| Terfenadin | 1982* | Teldane® |
| Astemizol | 1985** | Hismanal® |
| Loratadin | 1989 | Lisino® |
| Cetirizin | 1990 | Zyrtec® |
| Azelastin | 1992 | Allergodil® |
| Fexofenadin | 1997 | Telfast® |
| Mizolastin | 1998 | Mizollen® |
| Levocetirizin | 2001 | Xusal® |
| Desloratadin | 2001 | Aerius® |

Quelle: IGES nach Schwabe und Paffrath (1987 ff.); Fricke und Klaus (1986); IMS-Daten (Terfenadin)

* Original-Präparat wird seit 2001 in den einschlägigen Pharmazeutika-Verzeichnissen nicht mehr geführt

** Wirkstoff seit 2000 nicht mehr erhältlich

6.1.3.2 Chemische Struktur

Unter den nicht-sedierenden H₁-Rezeptor-Antagonisten weisen nur Astemizol und Azelastin eine gegenüber älteren Antihistaminika neue Struktur auf. Bei den übrigen Wirkstoffen wurden allein durch Variation der von den Antihistaminika der 1. Generation bekannten Strukturen (insbesondere der Piperazinstruktur) Änderungen der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften erzielt.

⁴⁷ Um eine möglichst aktuelle qualitative Analyse geben zu können, wurden auch die Wirkstoffe einbezogen, die in Deutschland nach dem 31.12.2000 eingeführt wurden.

Tabelle 34: Wirkstoffstruktur der verschiedenen nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika

| Wirkstoff | Struktur |
|---------------|--|
| Terfenadin | Piperazinstruktur der 1. Generation bleibt im Prinzip erhalten, Seitenkette durch Einfügen eines Rings verändert |
| Astemizol | Neue Struktur: hat als Piperidin keine den bisherigen Antihistaminika vergleichbare Struktur |
| Loratadin | Strukturelle Ähnlichkeiten mit Ketotifen (älteres Antihistaminikum mit zusätzlicher mastzellstabilisierender Wirkung) |
| Cetirizin | Hauptmetabolit von Hydroxyzin (älteres Antihistaminikum der 1. Generation mit u. a. zusätzlichen sedierenden, antikonvulsiven, analgetischen und antiemetischen Eigenschaften) |
| Azelastin | Neue Struktur: als basisch substituiertes Phthalazon-Derivat keine strukturelle Ähnlichkeit mit bisherigen Antihistaminika |
| Fexofenadin | Aktiver Metabolit von Terfenadin |
| Mizolastin | Strukturelle Ähnlichkeit mit Astemizol |
| Levocetirizin | Linksdrehendes R-Enantiomer von Cetirizin |
| Desloratadin | Hauptmetabolit von Loratadin |

Quelle: IGES nach Literaturangaben (s. Abschnitt 8.2.3)

6.1.3.3 Pharmakokinetik

Alle Vertreter dieser Gruppe werden mindestens ausreichend, meistens aber gut bis sehr gut resorbiert. Die Resorptionsdauer ist zudem kurz genug, sodass die Wirkung bei allen Wirkstoffen (soweit Angaben verfügbar sind) nach spätestens einer Stunde einsetzt. Den raschesten Wirkungseintritt sieht man nach 20 Minuten bei Cetirizin und seinem Enantiomer Levocetirizin. Alle Substanzen passieren nur in geringem Ausmaß die Blut-Hirnschranke, was ihre nicht-sedierenden Eigenschaften begründet.

Tabelle 35: Allgemeine pharmakokinetische Eigenschaften der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika

| Wirkstoff | Resorption | Wirkbeginn | Metabolisierung | Halbwertszeit (Mittel) |
|---------------|--|---------------|---|------------------------|
| Terfenadin | rasch und vollständig | 0,5 h | <ul style="list-style-type: none"> • Prodrug • über CYP3A4 • aktiver Metabolit | bis 17 h (Metabolit) |
| Astemizol | keine Angaben | keine Angaben | <ul style="list-style-type: none"> • Prodrug • über CYP3A4 • aktiver Metabolit | bis 13 d (Metabolit) |
| Loratadin | rasch und vollständig | 1 h | <ul style="list-style-type: none"> • über CYP3A4 • aktiver Metabolit | bis 19,6 h (Metabolit) |
| Cetirizin | rasche, gute Resorption; Bioverfügbarkeit 70 % | 20 min | kaum | ca. 8 h |
| Azelastin | rasch und vollständig; Bioverfügbarkeit 82 % | keine Angaben | <ul style="list-style-type: none"> • über Cyt450 • aktiver Metabolit | ca. 20 h |
| Fexofenadin | rasch und vollständig | 1 h | keine | ca. 14 h |
| Mizolastin | rasch; Bioverfügbarkeit 65 % | ca. 1 h | <ul style="list-style-type: none"> • Glukuronidierung • Interaktion mit CYP3A4 | ca. 13 h |
| Levocetirizin | rasch und vollständig | 20 min | kaum | ca. 8 h |
| Desloratadin | gut | 1 h | <ul style="list-style-type: none"> • ausgiebig • aktiver Metabolit | ca. 27 h |

Quelle: IGES nach Fachinformationen der Hersteller und Literaturangaben (s. Abschnitt 8.2.3)

Bis auf drei Wirkstoffe aus der Gruppe werden alle anderen umfangreich metabolisiert, häufig über das Isoenzym CYP3A4. Das Isoenzym CYP3A4 (kurz CYP3A4) gehört zum Cytochrom-P450-System in der Leber, welches für den Abbau von Fremdstoffen und Arzneimitteln verantwortlich ist. Das Cytochrom-P450-System besteht aus verschiedenen Enzymen, von denen einige mit bestimmten Stoffen, vor allem Medikamenten, interagieren. Dadurch können die entsprechenden Cytochrom-P450-Enzyme aktiviert oder gehemmt werden, was die Verstoffwechslung anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Die Prodrugs Terfenadin und Astemizol werden von CYP3A4

in ihre wirksame Form und Loratadin in seinen Hauptmetaboliten überführt. Auch Mizolastin wird von CYP3A4 abgebaut. Hemmstoffe von CYP3A4 (z. B. Azol-Antimykotika, Makrolidantibiotika) hemmen auch den Abbau der ebenfalls über CYP3A4 abgebauten H₁-Rezeptor-Antagonisten.

Die Metabolisierung von H₁-Rezeptor-Antagonisten über CYP3A4 erwies sich zumindest bei Terfenadin und Astemizol als Problem: Bei Hemmung der Metabolisierung dieser beiden Prodrugs können lebensgefährliche Herzrhythmusstörungen auftreten, weshalb Astemizol seit 2000 nicht mehr im Handel ist. Für Terfenadin wurde folgerichtig die aktive Form Fexofenadin eingeführt, das keiner weiteren Metabolisierung unterliegt. Für Loratadin sind bisher keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen aufgrund der Metabolisierung bekannt geworden, aber trotzdem wurde auch für diesen Wirkstoff sein aktiver Metabolit Desloratadin eingeführt, was die Wahrscheinlichkeit möglicher CYP3A4-Interaktionen vermindert. Für Mizolastin ist bekannt, dass es vereinzelt zu EKG-Veränderungen kommen kann (QT-Verlängerungen), die auf eine erhöhte Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen hinweisen. Mit Mizolastin bestehen aber noch zu wenig Erfahrungen, als dass gefährliche Interaktionen mit Hemmstoffen von CYP3A4 sicher ausgeschlossen werden könnten.

Die Ausscheidung der meisten hier besprochenen H₁-Antagonisten erfolgt überwiegend über die Leber. Bei Loratadin, Fexofenadin und Mizolastin ist auch bei Leber- oder Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung notwendig. Die Halbwertszeiten fast aller Wirkstoffe liegen in einem Bereich, der eine einmalige Gabe pro Tag ermöglicht. Aus dem Rahmen fällt lediglich die Kinetik von Astemizol, dessen aktiver Metabolit eine Eliminationshalbwertszeit von bis zu 13 Tagen erreichen kann, was diesen Wirkstoff prinzipiell anfällig für Kumulation und schlechte Steuerbarkeit macht.

Alle Wirkstoffe stehen als Tabletten zur Verfügung. Von Cetirizin, Loratadin und Azelastin gibt es auch Tropfen, Saft oder Brausetabletten, sodass auch für Kinder und ältere Menschen geeignete Darreichungsformen zur Verfügung stehen.

Tabelle 36: Notwendigkeit der Dosisanpassung, Darreichungsformen und tägliche Einnahmefrequenz der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika

| Wirkstoff | Dosisanpassung | Darreichungsformen | Tägliche Einnahmefrequenz |
|---------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Terfenadin | bei Leberinsuffizienz | Tabletten | 2-mal |
| Astemizol | bei Leberinsuffizienz kontraindiziert | Tabletten, Tropfen | 1-mal |
| Loratadin | nein | Tabletten, Brause, Saft | 1-mal |
| Cetirizin | bei Niereninsuffizienz | Tabletten, Saft, Tropfen | 1-mal |
| Azelastin | bei Leber- und Niereninsuffizienz | Tabletten, Tropfen | 1-mal |
| Fexofenadin | nein | Tabletten | 1- bis 2-mal |
| Mizolastin | nein | Tabletten | 1-mal |
| Levocetirizin | bei Niereninsuffizienz | Tabletten | 1-mal |
| Desloratadin | keine Angaben | Tabletten | 1-mal |

Quelle: IGES nach Fachinformationen der Hersteller

Pharmakokinetisch betrachtet können Terfenadin, Astemizol und Loratadin als überholt angesehen werden, da für diese Prodrugs die aktiven bzw. Hauptmetaboliten zur Verfügung stehen. Tatsächlich ist auch Astemizol überhaupt nicht mehr und Terfenadin nicht mehr als Original-Präparat im Handel. Cetirizin (und Levocetirizin) sowie Fexofenadin weisen die günstigsten pharmakokinetischen Parameter auf, denn sie werden sehr gut resorbiert und müssen nur einmal täglich eingenommen werden. Sie werden nicht oder kaum metabolisiert und für Fexofenadin sind keine Dosisanpassungen bei Leber- oder Niereninsuffizienz notwendig.

6.1.3.4 Pharmakodynamik

Alle hier betrachteten nicht-sedierenden H₁-Rezeptor-Antagonisten wirken spezifisch am H₁-Histamin-Rezeptor und zeigen keine unspezifische Bindung an anderen Rezeptoren, wie das bei einigen Vertretern der 1. Generation der Fall ist. Darüber hinaus besitzen – außer Terfenadin/Fexofenadin und Astemizol – alle Vertreter der 2. Generation zusätzliche, meist entzün-

dungshemmende (antiphlogistische) Wirkungen, die bei allergischen Reaktionen oder allergischen Erkrankungen über die H₁-Rezeptor-antagonistische Wirkung hinaus von therapeutischem Nutzen sein können. Abgesehen von diesem zusätzlichen Effekt ist das Profil der erwünschten pharmakodynamischen Wirkungen bei allen Substanzen gleich.

Tabelle 37: Pharmakodynamische Eigenschaften der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika

| Wirkstoff | Pharmakodynamische Eigenschaften |
|------------------|--|
| Terfenadin | spezifischer H ₁ -Rezeptor-Antagonist |
| Astemizol | spezifischer H ₁ -Rezeptor-Antagonist |
| Loratadin | spezifischer H ₁ -Rezeptor-Antagonist; hemmt Leukotrienfreisetzung aus Mastzellen („membranstabilisierender Effekt“) |
| Cetirizin | spezifischer H ₁ -Rezeptor-Antagonist; „Membranstabilisierung“ bei Mastzellen; hemmt Eosinophileninfiltration |
| Azelastin | spezifischer H ₁ -Rezeptor-Antagonist; diskutiert wird Anhebung der Hustenschwelle bei allergischem Asthma |
| Fexofenadin | wie Terfenadin |
| Mizolastin | spezifischer H ₁ -Rezeptor-Antagonist; diskutiert wird antiphlogistische Wirkung durch Hemmung der Leukotrienfreisetzung |
| Levocetirizin | wie Cetirizin |
| Desloratadin | spezifischer H ₁ -Rezeptor-Antagonist; diskutiert wird zusätzliche antiphlogistische Wirkung durch Suppression weiterer allergischer Mediatoren |
| Quelle: | IGES nach Literaturangaben (s. Abschnitt 8.2.3) |

6.1.3.5 Indikationen und Anwendergruppen

Alle nicht-sedierenden H₁-Rezeptor-Antagonisten können bei Heuschnupfen (allergischer Rhinitis) eingesetzt werden. Zusätzliche Indikationen sind häufig auch die allergische Konjunktivitis und Nesselsucht (Urtikaria). Die älteren Vertreter der Gruppe sind auch zur Behandlung der Neurodermitis oder zur Vorbeugung asthmoider Zustände zugelassen. Die belegten Indikationen für die aktiven Metaboliten bzw. Enantiomere von Terfenadin, Loratadin bzw. Cetirizin beschränken sich auf allergische Rhinitis bzw. Rhinokonjunktivitis und Urtikaria. Derzeit ist Cetirizin der Wirkstoff

mit der breitesten Indikation. Er kann zudem bereits bei Kindern ab 1 Jahr angewendet werden. Fast genauso breit kann Loratadin eingesetzt werden.

Tabelle 38: Indikationen und Anwendergruppen der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika

| Wirkstoff | Belegte Indikationen | Anwendergruppen |
|------------------|--|------------------------|
| Terfenadin | <ul style="list-style-type: none"> • Allergische Rhinitis • Allergische Hauterkrankungen • Neurodermitis | ab 3 Jahren |
| Astemizol | <ul style="list-style-type: none"> • Allergische Rhinitis • Urtikaria | ab 2 Jahren |
| Loratadin | <ul style="list-style-type: none"> • Allergische Rhinokonjunktivitis • Urtikaria • Neurodermitis | ab 2 Jahren |
| Cetirizin | <ul style="list-style-type: none"> • Allergische Rhinokonjunktivitis • Urtikaria • Neurodermitis • Asthmoide Zustände allergischer Ursache | ab 1 Jahr |
| Azelastin | <ul style="list-style-type: none"> • Allergische Rhinokonjunktivitis | ab 6 Jahren |
| Fexofenadin | <ul style="list-style-type: none"> • Allergische Rhinitis • Urtikaria | ab 12 Jahren |
| Mizolastin | <ul style="list-style-type: none"> • Allergische Rhinokonjunktivitis • Urtikaria | ab 12 Jahren |
| Levocetirizin | <ul style="list-style-type: none"> • Allergische Rhinokonjunktivitis • Urtikaria | ab 12 Jahren |
| Desloratadin | <ul style="list-style-type: none"> • Allergische Rhinitis | ab 12 Jahren |

Quelle: IGES nach Fachinformationen der Hersteller

6.1.3.6 Kontraindikationen

Beim Vergleich der Kontraindikationen wird deutlich, dass bei allen Wirkstoffen, die über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut werden, die Anwendung bei Leberschäden, gleichzeitiger Behandlung mit Hemmstoffen von CYP3A4, Arrhythmien oder vorhandenen Risiken für Arrhythmien (z. B. QT-Verlängerung im EKG, Elektrolytstörungen) eingeschränkt ist. Alle

Nachfolgesubstanzen, die den CYP3A4-Metabolismus umgehen, dürfen dagegen nur bei Überempfindlichkeit gegen die Substanz nicht eingesetzt werden. Levocetirizin ist im Vergleich zur Ausgangssubstanz Cetirizin bei Nierenschäden nicht mehr kontraindiziert.

Im Zuge der Weiterentwicklung der Wirkstoffe Terfenadin und Loratadin, aber auch Cetirizin, hat sich die Zahl der Kontraindikationen, die einer therapeutischen Anwendung der Wirkstoffe entgegenstehen, vermindert. Auch bei Azelastin ist als Kontraindikation nur noch die Unverträglichkeit des Wirkstoffes zu beachten.

Tabelle 39: Kontraindikationen der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika

| Wirkstoff | Wichtige Kontraindikationen |
|------------------|--|
| Terfenadin | Überempfindlichkeit; Leberschäden; Behandlung mit Ketoconazol oder Makroliden; Arrhythmien und alle Risikofaktoren für Arrhythmien |
| Astemizol | Überempfindlichkeit; Leberschäden; Behandlung mit Ketoconazol oder Makroliden; QT-Verlängerung |
| Loratadin | Überempfindlichkeit; Leberschäden; Behandlung mit Ketoconazol oder Makroliden |
| Cetirizin | Überempfindlichkeit; schwere Nierenschäden |
| Azelastin | Überempfindlichkeit |
| Fexofenadin | Überempfindlichkeit |
| Mizolastin | Überempfindlichkeit; Leberschäden; Behandlung mit Ketoconazol oder Makroliden; Arrhythmien und Risikofaktoren für Arrhythmien |
| Levocetirizin | Überempfindlichkeit |
| Desloratadin | Überempfindlichkeit |

Quelle: IGES nach Fachinformationen der Hersteller

6.1.3.7 Therapeutische Wirkungen

Für alle H₁-Rezeptor-Antagonisten der 2. Generation sind die Wirkungen bei allergischer Rhinitis bzw. Rhinokonjunktivitis eindeutig belegt. Das gilt auch für die Indikation chronische Urtikaria, in der allerdings für Levocetirizin bislang nur Studien veröffentlicht wurden, die an gesunden Probanden

durchgeführt wurden. Da es sich bei Levocetirizin um das wirksame Enantiomer von Cetirizin handelt, ist es sehr wahrscheinlich, dass auch Levocetirizin bei chronischer Urtikaria wirksam ist. Die Wirksamkeit der einzelnen Vertreter dieser Wirkstoffgruppe unterscheidet sich geringfügig, und auch in der Praxis wird immer wieder über individuelle Unterschiede beim Ansprechen auf die Medikation berichtet, die einen Wechsel auf einen anderen Arzneistoff aus der Gruppe notwendig machen.

Weniger eindeutig sind die Ergebnisse für die Anwendung von H₁-Antagonisten bei allergischem Asthma und Juckreiz bei atopischem Ekzem (Neurodermitis) und es liegen auch nicht für alle Wirkstoffe Studienergebnisse vor, sodass einige Wirkstoffe in Bezug auf diese möglichen Indikationen nicht beurteilt werden können. Für einige der Substanzen (Astemizol, Cetirizin, Azelastin, Desloratadin) scheint beim allergischen Asthma, insbesondere wenn es in Zusammenhang mit der saisonalen allergischen Rhinitis (Heuschnupfen) auftritt, ein therapeutischer Nutzen zu bestehen: Die asthmatische Symptomatik wird gebessert, und die Patienten können die eigentliche antiasthmatische Medikation (z. B. Beta₂-Mimetika) häufig reduzieren. Es ist möglich, dass ein erweitertes Verständnis der beim Asthma beteiligten Entzündungsmediatoren sowie der über den Histamin-Antagonismus hinausgehenden Wirkung der H₁-Rezeptor-Antagonisten zu weiteren Studien und damit eindeutigen Ergebnissen führen wird.

Ähnlich wie beim allergischen Asthma präsentiert sich die Situation beim Juckreiz, der im Rahmen der Neurodermitis auftritt. Es ist allgemein bekannt, dass die sedierenden H₁-Antagonisten der 1. Generation bei dieser Indikation wirksamer sind als die Vertreter der 2. Generation. Der Juckreiz bei der Neurodermitis ist nicht allein auf eine Histamin-Freisetzung zurückzuführen, sondern es sind weitere, teilweise noch unbekannte Entzündungsmediatoren mit im Spiel. Für Cetirizin, Loratadin und Azelastin konnte in kontrollierten Studien eine Minderung des Juckreizes bei Neurodermitis gezeigt werden. Da ohnehin bei einer so komplexen Erkrankung wie der Neurodermitis häufig ein polypragmatischer Ansatz erforderlich ist, stellen insbesondere Cetirizin und Loratadin für einige Neurodermitiker eine zusätzliche Therapieoption dar.

Tabelle 40: Therapeutische Wirkungen der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika

| Wirkstoff | Allergische Rhino-konjunktivitis | Asthma bronchiale (allergisch) | Chronische Urtikaria | Juckreiz bei Neurodermitis |
|------------------|---|---|---------------------------------|--|
| Terfenadin | belegt (kontrollierte Studie/n) | widersprüchliche Ergebnisse | belegt (kontrollierte Studie/n) | widersprüchliche Ergebnisse |
| Astemizol | belegt (kontrollierte Studie/n) | möglicher therapeutischer Nutzen | belegt (kontrollierte Studie/n) | unklar |
| Loratadin | belegt (kontrollierte Studie/n) | unklar | belegt (kontrollierte Studie/n) | belegt (kleinere kontrollierte Studie/n) |
| Cetirizin | belegt (kontrollierte Studie/n) | möglicher therapeutischer Nutzen (kontrollierte Studie/n) | belegt (kontrollierte Studie/n) | belegt (kontrollierte Studie/n) |
| Azelastin | belegt (kontrollierte Studie/n) | belegt (kontrollierte Studie/n) | belegt (kontrollierte Studie/n) | belegt (kontrollierte Studie/n) |
| Fexofenadin | belegt (kontrollierte Studie/n) | unklar | belegt (kontrollierte Studie/n) | unklar |
| Mizolastin | belegt (kontrollierte Studie/n) | unklar | belegt (kontrollierte Studie/n) | unklar |
| Levocetirizin | wahrscheinlich | unklar | wahrscheinlich | unklar |
| Desloratadin | belegt (kontrollierte Studie/n) | möglicher therapeutischer Nutzen (kontrollierte Studie/n) | belegt (kontrollierte Studie/n) | unklar |

Quelle: IGES nach Literaturangaben (s. Abschnitt 8.2.3)

6.1.3.8 Unerwünschte Wirkungen

Generell ist die Wirkstoffgruppe als gut verträglich einzustufen. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nur selten oder in Einzelfällen beobachtet.

Das Profil der unerwünschten Wirkungen lässt sich in zwei Kategorien einteilen und ist prinzipiell bei allen H₁-Rezeptor-Antagonisten der 2. Generation gleich. Zur ersten Kategorie gehören typischerweise die in der Regel selten bis gelegentlich auftretenden unerwünschten Wirkungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, gastrointestinale Wirkungen (z. B. Übelkeit), Appetitsteigerung und Gewichtszunahme.

Zur zweiten Kategorie gehören die selten oder für Einzelfälle beschriebenen Herzrhythmusstörungen, die als so genannte „Torsade des points“ auftreten und ein tödliches Kammerflimmern zur Folge haben können. Erstes Anzeichen für mögliche Herzrhythmusstörungen durch H₁-Antagonisten kann eine QT-Verlängerung im EKG sein. Für alle H₁-Antagonisten der 2. Generation, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, sind Arrhythmien beschrieben worden, außer für Mizolastin. Die Arrhythmien treten allerdings sehr selten auf; es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass der Beobachtungszeitraum für Mizolastin noch zu kurz ist, um sehr seltene Nebenwirkungen zu erfassen. QT-Verlängerungen sind auch für Mizolastin beschrieben worden (Scholz und Schwabe 2000), sodass auch hier eine dem Terfenadin und Astemizol vergleichbare Wirkung zumindest vermutet werden kann. Auch für Fexofenadin, den aktiven Metaboliten des Terfenadins, wurden in Einzelfällen QT-Verlängerungen beschrieben (Scholz und Schwabe 2000). Möglicherweise ist auch hier die Beobachtungszeit für den 1997 eingeführten Wirkstoff zu kurz, um eine mögliche proarrhythmogene Wirkung abschließend beurteilen zu können. Da bei dem schon über 10 Jahre eingesetzten Cetirizin nie Anzeichen für eine QT-Verlängerung oder sonstige kardiale Wirkungen gesehen wurden, ist anzunehmen, dass die proarrhythmogene Wirkung keine generelle Eigenschaft der hier besprochenen H₁-Rezeptor-Antagonisten darstellt.

Viele der Wirkstoffe können selten zu Nebenwirkungen im zentralen Nervensystem (in der Regel Erregung) und Leberfunktionsstörungen führen.

Nach den bisherigen Erkenntnissen zeigen sich all die Wirkstoffe als besser verträglich, die nicht über das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert werden, also Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin und Levocetirizin. Für das Desloratadin ist die Situation noch nicht klar: Es wurden bisher keine QT-Verlängerungen beobachtet, eine – zumindest teilweise – Metabolisierung über CYP3A4 scheint jedoch stattzufinden.

Tabelle 41: Unerwünschte Wirkungen (UAW)* der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika

| Wirkstoff | Gelegentliche bis häufige UAW (> 1 %) | Seltene und vereinzelte UAW (< 1 %) | Ohne Angabe der Häufigkeit |
|------------------|--|--|--|
| Terfenadin | | Arrhythmien; ZNS-Wirkungen | Mundtrockenheit; Kopfschmerz; GI-Trakt |
| Astemizol | | Arrhythmien; Müdigkeit; Überempfindlichkeit; ZNS-Wirkungen | Gewichtszunahme |
| Loratadin | Appetitsteigerung; GI-Trakt; Kopfschmerz; Mundtrockenheit | Leberfunktion; Müdigkeit; Tachykardie; Überempfindlichkeit; ventrikuläre ES | |
| Cetirizin | Müdigkeit | GI-Trakt; Kopfschmerz; Leberfunktion; Mundtrockenheit; Überempfindlichkeit | |
| Azelastin | Gewichtszunahme; Müdigkeit | Leberfunktion; Überempfindlichkeit | |
| Fexofenadin | GI-Trakt; Kopfschmerz; Müdigkeit | Überempfindlichkeit | |
| Mizolastin | Kopfschmerz; Müdigkeit | Änderung Glukose / Elektrolyte im Plasma; Leberfunktion; Überempfindlichkeit; ZNS-Wirkungen; | QT-Verlängerung mit Risiko von Arrhythmien |
| Levocetirizin | Kopfschmerz; Müdigkeit; Mundtrockenheit | Leberfunktion; Überempfindlichkeit; ZNS-Wirkungen | |
| Desloratadin | Kopfschmerz; (Müdigkeit wie Placebo) | | |

Quelle: IGES nach Fachinformationen der Hersteller

* Weil die Häufigkeitsangaben zu den einzelnen Wirkstoffen schwanken, wurden gelegentliche und häufige sowie vereinzelte und seltene UAW zusammengefasst.

6.1.3.9 Wechselwirkungen

Auch der Vergleich der Wechselwirkungen zwischen den nicht-sedierenden Antihistaminika und anderen Medikamenten bzw. Nahrungsmitteln teilt die Wirkstoffe wieder in zwei Gruppen, nämlich die durch CYP3A4 metabolisierten und die nicht durch CYP3A4 metabolisierten Substanzen. Hemmstoffe von CYP3A4 (z. B. Azol-Antimykotika oder Makrolidantibiotika) verzögern die Metabolisierung von Terfenadin, Astemizol, Loratadin und Mizolastin und können daher in sehr seltenen Fällen schwerwiegende Herzrhythmusstörungen (Terfenadin, Astemizol) bzw. ventrikuläre Extrasystolen (Loratadin) oder QT-Senkungen (Mizolastin) hervorrufen. Für Patienten mit kardialer Vorschädigung oder sonstigen Risikofaktoren für Arrhythmien sind diese Wirkstoffe daher nicht zu empfehlen bzw. generell kontraindiziert. Da außerdem nicht ausgeschlossen werden kann, dass als Creme und Salbe angewandte Azol-Antimykotika, die rezeptfrei in der Apotheke erhältlich sind (z. B. gegen Fußpilz), ebenfalls zu schwerwiegenden Arrhythmien durch etwa Terfenadin oder Astemizol führen könnten, ist der Einsatz dieser Wirkstoffe in der Praxis nicht unproblematisch.

Tabelle 42: Wechselwirkungen der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika

| Wirkstoff | Wechselwirkungen |
|---------------|---|
| Terfenadin | Antimykotika vom Azol-Typ (z. B. Ketoconazol, Itraconazol); bestimmte Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin); Grapefruit-Saft |
| Astemizol | Antimykotika vom Azol-Typ (z. B. Ketoconazol, Itraconazol); bestimmte Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin) |
| Loratadin | Hemmstoffe von CYP3A4 (z. B. Ketoconazol oder Makrolidantibiotika) und CYP2D6 (z. B. Cimetidin) |
| Cetirizin | keine klinisch relevanten Interaktionen bekannt |
| Azelastin | keine Interaktionen bekannt |
| Fexofenadin | keine klinisch relevanten Interaktionen bekannt |
| Mizolastin | Von der Kombination mit Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Azol-Antimykotika, Makrolidantibiotika, Cimetidin) wird abgeraten. |
| Levocetirizin | Von den Erkenntnissen zur Muttersubstanz lässt sich ableiten, dass klinisch relevante Interaktionen nicht zu erwarten sind. |
| Desloratadin | Es wurden keine klinisch relevanten Interaktionen beschrieben. |

Quelle: IGES nach Fachinformationen der Hersteller

Anders sieht es für die zweite Gruppe von H₁-Antagonisten aus, die nicht über CYP3A4 metabolisiert werden. Für sie sind keine klinisch relevanten

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bekannt, noch nicht einmal mit typischen „Wechselwirkern“ (z. B. Phenprocoumon). Diese H₁-Antagonisten sind sehr viel sicherer in der Anwendung, können also unproblematischer mit anderen Medikamenten kombiniert werden, und es muss auch nicht befürchtet werden, dass es zu Interaktionen mit Arzneimitteln aus dem Selbstmedikationsbereich kommt. Bezogen auf die möglichen Wechselwirkungen sind derzeit Fexofenadin und Cetirizin am günstigsten zu beurteilen. Für Levocetirizin sind keine metabolischen Wechselwirkungen zu erwarten, für Azelastin und Desloratadin ist dies noch nicht vollkommen klar.

6.1.3.10 Anwendbarkeit in Schwangerschaft und Stillzeit

Wie bei allen neueren Arzneimitteln besteht auch bei den nicht-sedierenden Antihistaminika das Problem, dass keine ausreichenden Erfahrungen für die Anwendung in der Schwangerschaft vorliegen. In reproduktionstoxikologischen Untersuchungen ergaben sich für keinen der Wirkstoffe Hinweise auf eine mögliche Schädigung des ungeborenen Kindes. Trotzdem wird aus

Tabelle 43: Anwendbarkeit der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika in der Schwangerschaft

| Wirkstoff | Schwangerschaft |
|---------------|---|
| Terfenadin | Von Anwendung im 1. Trimenon wird wegen unzureichender Erfahrung abgeraten (strenge Indikationsstellung). |
| Astemizol | Von Anwendung wird wegen unzureichender Erfahrung abgeraten (strenge Indikationsstellung). |
| Loratadin | Von Anwendung im 1. Trimenon wird wegen unzureichender Erfahrung abgeraten (strenge Indikationsstellung). |
| Cetirizin | Von Anwendung im 1. Trimenon wird wegen unzureichender Erfahrung abgeraten (strenge Indikationsstellung). |
| Azelastin | Von Anwendung im 1. Trimenon wird wegen unzureichender Erfahrung abgeraten (strenge Indikationsstellung). |
| Fexofenadin | Strenge Indikationsstellung wegen fehlender Erfahrungen. |
| Mizolastin | Von Anwendung vor allem im 1. Trimenon wird wegen unzureichender Erfahrung abgeraten (strenge Indikationsstellung). |
| Levocetirizin | Von Anwendung wird wegen unzureichender Erfahrung abgeraten (strenge Indikationsstellung). |
| Desloratadin | Von Anwendung wird wegen unzureichender Erfahrung abgeraten (strenge Indikationsstellung). |

Quelle: IGES nach Fachinformationen der Hersteller

Sicherheitsgründen die Anwendung während der Schwangerschaft – zumindest in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten (1. Trimenon) – nicht empfohlen.

Alle systemischen H₁-Rezeptor-Antagonisten gehen in die Muttermilch über. Daher ist Stillen eine Kontraindikation für den Einsatz der meisten dieser Substanzen oder es wird vom Stillen zumindest abgeraten (Mizolastin, Desloratadin).

6.1.3.11 Zusammenfassende Beurteilung der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika

Gegenüber den H₁-Antagonisten der 1. Generation haben alle Vertreter der 2. Generation den Vorteil, dass sie nicht oder nur selten zu Müdigkeit führen. Für Patienten, die diese Medikamente bei Heuschnupfen oder bei chronischem Juckreiz über längere Zeit einnehmen müssen, bedeutet dies eine deutliche Verbesserung in der Verträglichkeit und Lebensqualität.

Im Laufe der therapeutischen Anwendung zeigte sich, dass es bei den zuerst eingeführten Wirkstoffen der 1. Generation (besonders Terfenadin und Astemizol) aufgrund ihrer Metabolisierung über CYP3A4 zu seltenen, aber lebensgefährlichen Herzrhythmusstörungen kommen kann. Da inzwischen eine ausreichende Anzahl analog wirkender nicht-sedierender H₁-Rezeptor-Antagonisten zur Verfügung steht, konnten die „Pioniere“ der 2. Generation aus dem Handel genommen werden, ohne dass Ärzten und Patienten eine therapeutische Option verloren gegangen ist. Die Weiterentwicklung der H₁-Antagonisten über Terfenadin, Astemizol und Loratadin hinaus hat somit zu Arzneimitteln mit größerer Sicherheit in der Anwendung geführt.

Bei allergischer Rhinokonjunktivitis (Heuschnupfen) sind Azelastin, Fexofenadin und Mizolastin in der Wirkung vergleichbar mit Cetirizin und Loratadin. Cetirizin und Loratadin haben den Vorteil, dass sie das breiteste Indikationsgebiet haben und am besten untersucht sind (s. Tabelle 44).

Tabelle 44: Spezifische Charakteristika der nicht-sedierenden systemischen Antihistaminika im Überblick

| Wirkstoff | Markteinführung | Vor- und Nachteile | Dokumentation ⁴⁸ |
|---------------|-----------------|---|-----------------------------|
| Terfenadin | 1982 | <ul style="list-style-type: none"> • Verdacht der Auslösung tödlicher Herzrhythmusstörungen (BfArM 97) • Original-Präparat in Pharmaindizes nicht mehr gelistet (Gelbe Liste Pharmindex 2001/2002; IfAp-Index 2001/2002) | 406 |
| Astemizol | 1985 | <ul style="list-style-type: none"> • Verdacht der Auslösung tödlicher Herzrhythmusstörungen (BfArM 97) • Original-Präparat 1999 „ausverkauft“, Widerruf der Zulassung diskutiert (Hessisches Ärzteblatt 2000) | 137 |
| Loratadin | 1989 | <ul style="list-style-type: none"> • Gilt als weniger sedierend als Cetirizin (AVR 2001: Schwabe und Paffrath 1987 ff.) • Interaktion mit CYP3A4 (Fachinformation) | 199 |
| Cetirizin | 1990 | <ul style="list-style-type: none"> • Im Vgl. zu Loratadin rascher wirksam und effektiver bei Heuschnupfen (Schwabe und Paffrath 2001) • Keine Interaktion mit CYP3A4 (Fachinformation) • Breiteste Indikation (Fachinformation) | 260 |
| Azelastin | 1992 | <ul style="list-style-type: none"> • Zulassung nur für allergische Rhinokonjunktivitis (Fachinformation) • Wahrscheinlich zusätzlich antiasthmatisch; gut verträglich (McTavish und Sorkin 1989) | 93 |
| Fexofenadin | 1997 | <ul style="list-style-type: none"> • Nachfolgesubstanz von Terfenadin, die wahrscheinlich nicht zu Herzrhythmusstörungen führt (Scholz und Schwabe 2000) • Bei Heuschnupfen vgl. Wirkung wie Cetirizin oder Loratadin (Simpson und Jarvis 2000) | 43 |
| Mizolastin | 1998 | <ul style="list-style-type: none"> • In kleineren Studien bei allergischer Rhinokonjunktivitis vergleichbare Wirkung mit Cetirizin und Loratadin (Bellioni et al. 1996; Sabbah et al. 1999) • Interaktion mit CYP3A4 (Fachinformation) | 34 |
| Levocetirizin | 2001 | <ul style="list-style-type: none"> • Weiterentwicklung (Enantiomer) von Cetirizin (Fachinformation) | 3 |
| Desloratadin | 2001 | <ul style="list-style-type: none"> • Weiterentwicklung (Hauptmetabolit) von Loratadin; bisher kein Hinweis auf Nebenwirkungen am Herzen (Fachinformation) | 8 |

Quelle: IGES nach Literaturangaben (s. a. Abschnitt 8.2.3)

⁴⁸ Anzahl der Publikationen, die eine Suche nach dem Namen des entsprechenden Antihistaminikums in Medline (Clinical queries) ergibt. Es wurden die „Filter“ Therapie und Spezifität gewählt. (Stand: Dezember 2001)

Levocetirizin und Desloratadin sind aufgrund der bisher spärlich publizierten Literatur noch nicht zu beurteilen. Der theoretische Vorteil von Levocetirizin besteht darin, dass Patienten nur noch den tatsächlich als H₁-Antagonist wirkenden Anteil des Razemats Cetirizin erhalten und der Organismus sich nicht mit dem anderen, eigentlich überflüssigen Anteil auseinandersetzen muss. Ähnliches gilt für Desloratadin: Da bei diesem aktiven Metaboliten von Loratadin ein Stoffwechselschritt entfällt, wird die Leber weniger belastet und mögliche gefährliche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln werden weniger wahrscheinlich. Es ist vorstellbar, dass Levocetirizin und Desloratadin in einigen Jahren ihre Vorläufer Cetirizin und Loratadin ersetzen werden. Am – vorübergehenden – Ende einer mehr als 20-jährigen Entwicklung würde dann eine überschaubare Gruppe von H₁-Rezeptor-Antagonisten mit gut belegter Wirkung, guter Verträglichkeit und teilweise unterschiedlichem Wirkprofil stehen, sodass eine Therapie möglich ist, die den individuellen Anforderungen der Patienten gerecht wird.

6.2 Quantifizierende Beschreibung von Preis- und Absatzentwicklung in ausgewählten Gruppen

6.2.1 Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)

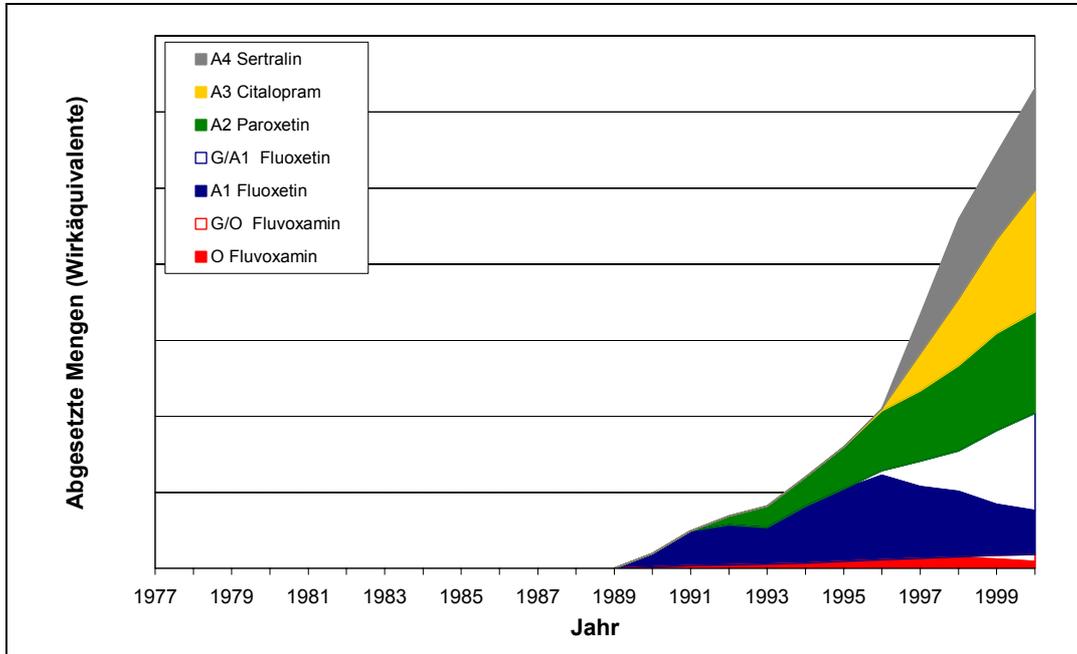
6.2.1.1 Mengen

Die Entwicklung der abgesetzten Wirkstoffmengen weist seit Einführung des Fluvoxamin⁴⁹ einen ungebrochenen, nahezu exponentiellen Anstieg auf, der besonders auf starke Steigerungsraten beim dritten (Citalopram) und vierten (Sertralin) Analog-Wirkstoff zurückzuführen ist. Demgegenüber war der Original-Wirkstoff Fluvoxamin am Markt erfolglos; dies zeigt sich sowohl in der Mengenkurve als auch in der Darstellung der Marktanteile. Erst das erste Analogon Fluoxetin konnte sich – nach kurzem Rückgang im Jahre 1993 – stetig steigender Verordnungsmengen erfreuen, bis im Jahre 1996 die Fluoxetin-Generika diese Entwicklung zum Stillstand gebracht haben. Durch eigene Mengenzuwächse haben die Generika von Fluoxetin den Rückgang der Verordnungszahlen beim Original aber kompensiert, sodass sich der Erfolg des Wirkstoffes unvermindert fortsetzt.

Da der Markt für diese Wirkstoffgruppe insgesamt erheblich gewachsen ist, nehmen die Marktanteile des ersten Analogons Fluoxetin und seiner Generika trotz steigender Verordnungsmengen mit den Jahren ständig ab. Das zweite Analogon Paroxetin kann sich schon im ersten vollständigen Jahr seiner Vermarktung einen Marktanteil von knapp 20 % erkämpfen und ihn im Laufe der folgenden Jahre nahezu verdoppeln, um in den Folgejahren nur geringfügige Einbußen hinnehmen zu müssen. Auch das dritte (Citalopram) und vierte (Sertralin) Analogon etablieren sich erfolgreich am Markt, sodass am Ende des Beobachtungszeitraumes jeder Wirkstoff – mit Ausnahme des Fluvoxamins – einen in etwa gleich großen Marktanteil hält.

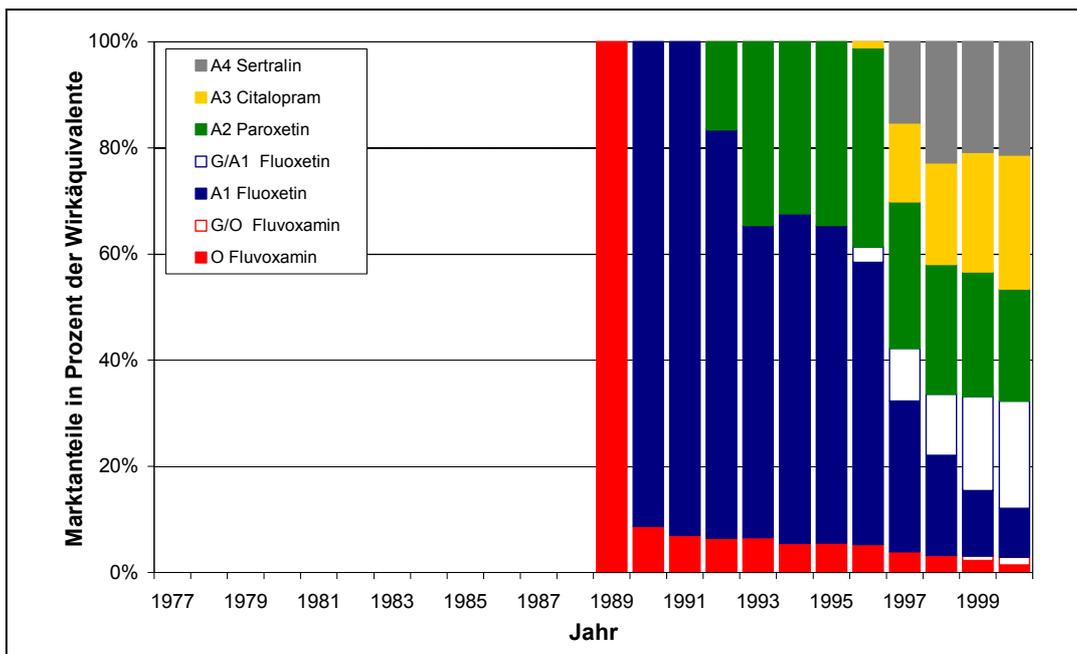
⁴⁹ Die Daten für den Wirkstoff Zimelidin lagen vor, doch wurde auf ihre Darstellung aus folgenden Gründen verzichtet: Erstens wurde Fluvoxamin als gruppenbegründend für die SSRI angesehen (s. Abschnitt 5.3). Zweitens war Zimelidin bereits vor Einführung des Fluvoxamin (1984) wieder vom Markt genommen worden, es war also nie zusammen mit anderen SSRI auf dem Markt.

Abbildung 8: Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) in der Gruppe der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

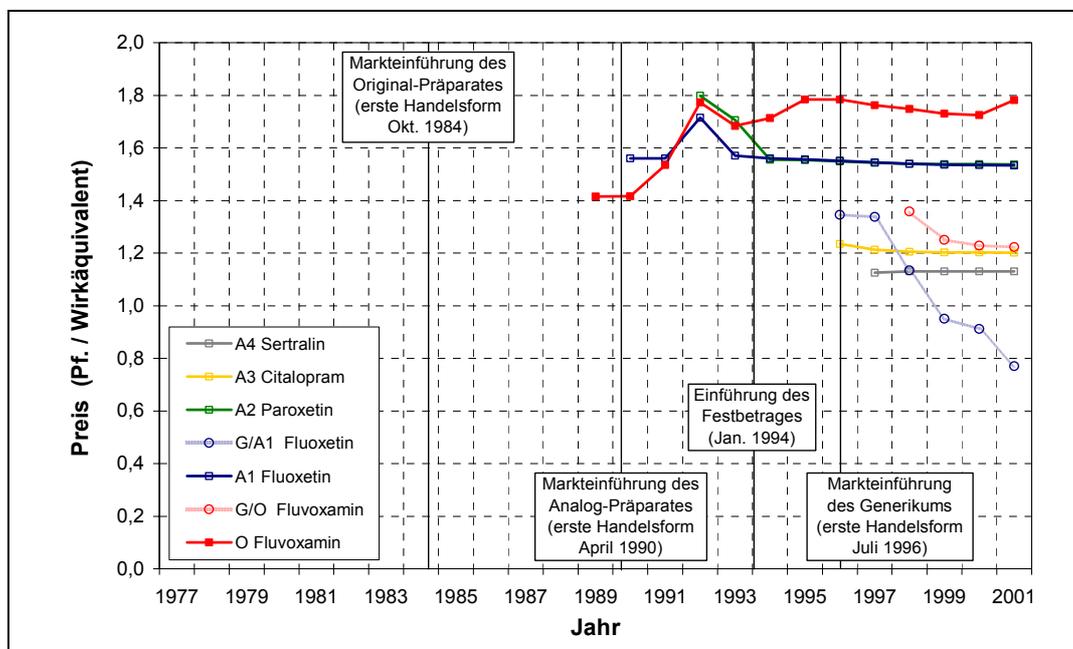
Abbildung 9: Marktanteile der einzelnen Wirkstoffe in der Gruppe der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.1.2 Preise

Abbildung 10: Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) in der Wirkstoffgruppe der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.1.2.1 Die o-Phase⁵⁰

Die vorliegenden Daten lassen nur die Beobachtung von einem einzigen Jahr zu, in dem der Original-Wirkstoff am Markt ohne Konkurrenz war (1989). Dies ist darauf zurückzuführen, dass in den Jahren 1984 bis 1988 die Verordnungsmengen von Fluvoxamin zu gering gewesen sind, als dass sie in den Datenbeständen, die aus jener Zeit nur in der gedruckten Form vorlagen, aufzufinden gewesen wären. Erst ab 1989 zeigt die Mengenstatistik nennenswerte Beträge (Abbildung 8).

6.2.1.2.2 Die a-Phase

Der erste Analog-Wirkstoff Fluoxetin stieg mit einem etwas höheren Preis als der Original-Wirkstoff in den Markt ein. Im dritten Jahr der Marktpräsenz von Analog-Wirkstoffen, der a3-Phase, erfuhren sowohl das Original- als auch der Analog-Wirkstoff eine kräftige Preiserhöhung, die durch das zweite Analogon Paroxetin nachhaltig gebremst wurde. Die Preise von Ori-

⁵⁰ Eine Erklärung der Phasen-Bezeichnungen findet sich in Abschnitt 9 (Begriffliche und methodische Erläuterungen).

ginal- und erstem Analog-Wirkstoff stiegen deutlich und erst mit Markteintritt des zweiten Analogons begannen die Preise zu sinken. Daher ist die Vermutung naheliegend, dass der zweite Analog-Wirkstoff eine weitere Preiserhöhung des ersten Analogons, die aufgrund seines Erfolges wohl realistisch gewesen wäre, verhinderte. Von größerem Einfluss auf die Preisgestaltung im dritten Jahr der a-Phase dürfte aber der von der GKV im Jahre 1993 gesetzlich vorgeschriebene 5-prozentige Preisabschlag gewesen sein. Der ein Jahr später eingeführte Festbetrag trug ein Übriges dazu bei, die Preise in den Folgejahren für diese Wirkstoffgruppe auf konstantem Niveau zu halten.

Im weiteren Verlauf stieg nur der Preis des Original-Wirkstoffs wieder an und blieb dann nahezu konstant, was aber in Anbetracht der geringen Verordnungsmengen ohne Auswirkungen auf das Preisniveau in dieser Wirkstoffgruppe insgesamt geblieben sein dürfte.

6.2.1.2.3 Die g-Phase

Die g-Phase wurde durch die Generika des ersten Analog-Wirkstoffes eröffnet; erst zwei Jahre später folgten die Generika des Original-Wirkstoffs. Die jeweiligen Generika starteten mit gleich hohen Markteintrittspreisen, gegen den das dritte und vierte Analogon einen Preiskampf eröffneten, indem sie auf einem Niveau unterhalb der Generika-Preise den Markt betreten. Die Preise der Generika des ersten Analog-Wirkstoffes sanken in der Folgezeit stärker als die Preise der Generika des Original-Wirkstoffes, was einerseits auf den Wettbewerb der verschiedenen Generika-Anbieter untereinander, andererseits auf den im Einstiegsjahr niedrigeren Preis des vierten Analog-Wirkstoffes Sertralin zurückzuführen sein dürfte.

6.2.1.3 Pharmakologisch-therapeutischer Hintergrund für die Preis- und Mengenentwicklung

Das aus heutiger Sicht als Original-Wirkstoff einzustufende Fluvoxamin ist pharmakologisch (Wirksamkeit, Kinetik, Wechselwirkungen, Nebenwirkungen) prinzipiell nicht schlechter zu beurteilen als Fluoxetin (Prozac®) oder Paroxetin. Fluvoxamin wurde 1984 eingeführt, ungefähr zu der Zeit also, als sein Vorläufer Zimelidin wegen schwerwiegender immunologischer Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen wurde.

Den Begriff SSRI (im heute gebräuchlichen Sinne) wird bei einer Medline-Recherche erstmals in Publikationen aus dem Jahre 1992 gefunden. Der SSRI-Boom begann erst in den frühen 90er Jahren mit dem Markterfolg von Prozac® in den USA. Fluvoxamin war also seiner Zeit viel zu weit voraus, und als das Fluoxetin auf den Markt kam, war offenbar niemandem

mehr so recht gegenwärtig, dass die innovativen Eigenschaften der SSRI bereits Jahre zuvor mit dem Fluvoxamin eingeführt worden waren. Zu Fluoxetin ist denn auch eindeutig mehr veröffentlicht worden (siehe Abschnitt 6.1.1.10: 744 Publikationen), Fluvoxamin erreichte nur eine Zahl von 273, davon nur 46 in der Zeit von 1980 bis 1989.

Im Jahr 1997 erschienen Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Depression, in denen alle SSRI gleichberechtigt nebeneinander erscheinen. Möglicherweise tragen die Verordnungsgewohnheiten der Ärzte der Tatsache Rechnung, dass die einzelnen Wirkstoffe zwar untereinander sehr ähnlich sind, aber sich auch in manchen ihrer Eigenschaften voneinander unterscheiden. Inzwischen werden jedenfalls die SSRI so gleichberechtigt eingesetzt, wie sie in den deutschen Leitlinien und Pharmakologiebüchern beschrieben werden.

Dass die neu eingeführten SSRI Citalopram und Sertralin so schnell Fuß fassen konnten, hängt wohl damit zusammen, dass ihre Wirkung sehr gut belegt ist (Arzneiverordnungs-Report 2001; Schwabe und Paffrath 1987 ff.). Sie verfügen außerdem über einen ganz entscheidenden Vorteil: Sie haben im Vergleich zu den Vorläufersubstanzen so gut wie keine Wechselwirkungen. Der Arzneiverordnungs-Report 2001 geht davon aus, dass in Deutschland SSRI nicht als „Lifestyle-Medikamente“ verordnet werden; die steigende Verordnung muss also medizinisch begründet sein. Der Mehrverbrauch geht nicht mit einem Rückgang der Trizyklika einher, was den Arzneiverordnungs-Report zu der Vermutung veranlässt, dass die SSRI sich neue Indikationen erschließen (Zwangsstörungen, Ess-Störungen). Eine zusätzliche Erklärung für die weiterhin steigenden Verordnungszahlen könnte sein, dass Depressionen als behandlungsbedürftige und behandelbare Erkrankung inzwischen stärker thematisiert werden (z. B. im Rahmen der derzeit laufenden WHO-Programme im Mental-Health-Bereich) und möglicherweise auch häufiger erkannt und behandelt werden.

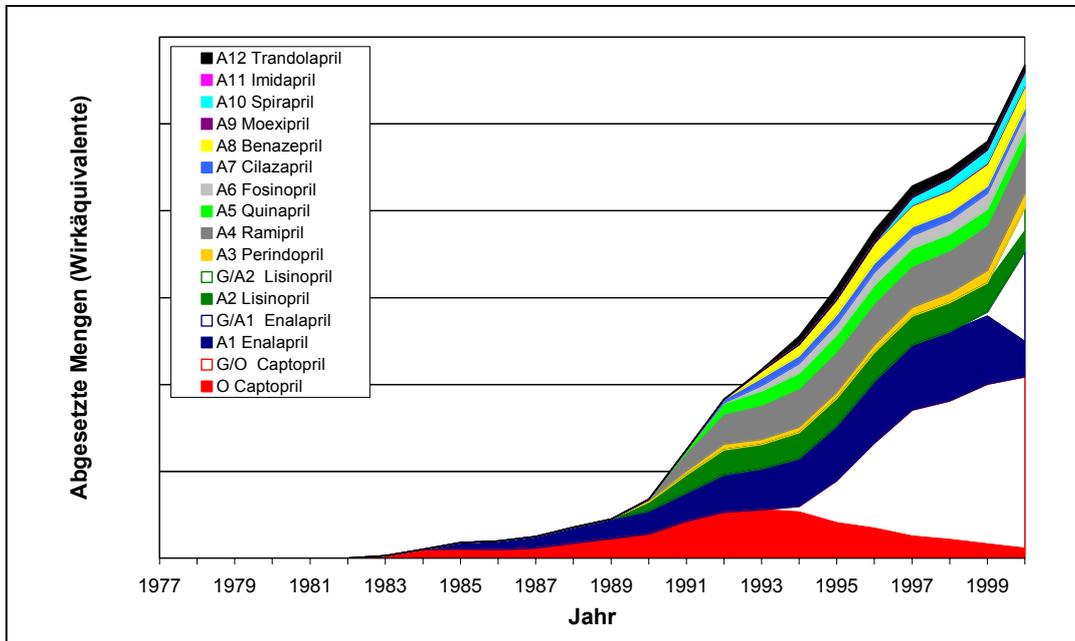
6.2.2 ACE-Hemmer (ACE)

6.2.2.1 Mengen

Wie bei den SSRI, so weisen auch bei den ACE-Hemmern die abgesetzten Wirkstoffmengen einen bis heute ungebrochenen, nahezu exponentiellen Anstieg auf, der besonders auf starke Steigerungsraten bei den Generika zurückzuführen ist. Die abgesetzten Wirkstoffmengen des Originals Captopril und des ersten Analogons Enalapril wurden durch die jeweiligen Generika deutlich vermindert.

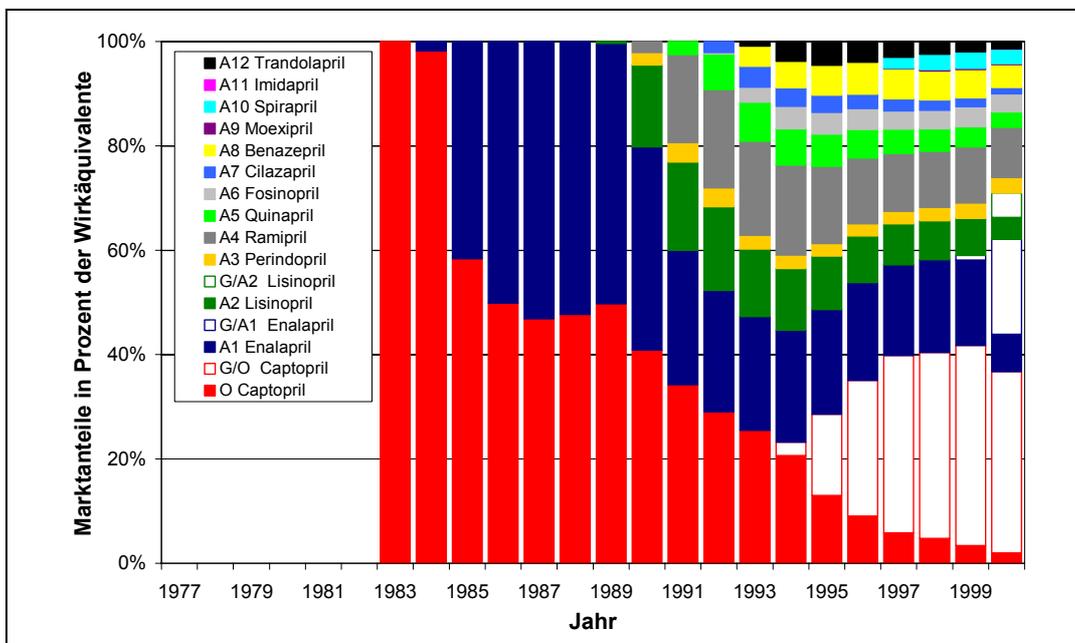
Schon ein Jahr nach seiner Markteinführung drückte das erste Analogon Enalapril den Marktanteil des Originals auf knapp 60 % zurück. Auch die Analoga Lisinopril und Ramipril konnten sich noch beachtliche Marktanteile sichern – vor allem auf Kosten von Captopril. Diese Entwicklung endete mit Einführung der Generika für Captopril, das dadurch seinen Marktanteil wieder auf etwa 40 % erhöhen konnte. Mit Einführung der Enalapril-Generika wurden die Marktanteile aller weiteren Analoga zurückgedrängt: Die beiden am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe sind Captopril und Enalapril, auf sie entfielen auch zum Ende der Beobachtungszeit noch über 60 % der Marktanteile. Auf die später kommenden Analog-Wirkstoffe verteilten sich die restlichen Marktanteile ziemlich gleichmäßig.

Abbildung 11: Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) in der Gruppe der ACE-Hemmer



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

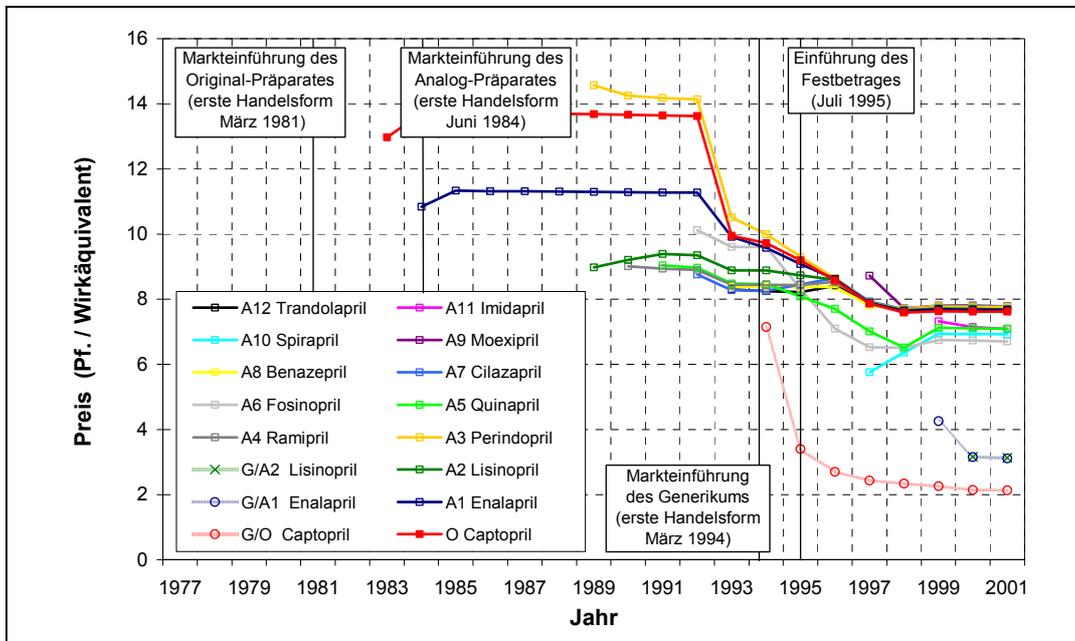
Abbildung 12: Marktanteile der einzelnen Wirkstoffe in der Gruppe der ACE-Hemmer



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.2.2 Preise

Abbildung 13: Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) in der Wirkstoffgruppe der ACE-Hemmer



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.2.2.1 Die o-Phase

Die dargestellte Gruppe von Handelsformen betrat den Markt der ACE-Hemmer erst zwei Jahre nach Markteintritt des Captoprils. Es verging daher auch nur ein weiteres Jahr bis zur Markteinführung des ersten Analog-Wirkstoffes.

6.2.2.2.2 Die a-Phase

Die Phase der Analog-Wirkstoffe lässt sich in eine aa-, ab- und ac-Phase unterteilen:

aa: a1-5;

Während der ersten fünf Jahre befanden sich nur Captopril und Enalapril im Markt. Beide Wirkstoffe blieben offenbar voneinander unbeeinflusst, doch erreichte Enalapril mit ca. 20 % niedrigerem Preis nur knapp die Hälfte der abgesetzten Mengen von Captopril.

ab: a6-8;

In den folgenden drei Jahren kamen zwei weitere Analoga hinzu. Sie betraten den Markt mit Preisen, die im Fall des zweiten Analog-

Wirkstoffes Lisinopril unter dem des Enalapril, im Fall des dritten Analog-Wirkstoffes Perindopril über dem des Captopril lagen. Die Preise blieben über längere Zeit stabil.

ac: a9-10;
Während der folgenden zwei Jahre kamen weitere sieben Analoga hinzu. Die Analog-Wirkstoffe A4 bis A7 scheinen einen erheblichen Preisdruck auf die bereits im Markt befindlichen Wirkstoffe ausgeübt zu haben, da nach ihrer Markteinführung fast alle anderen Preise ins Rutschen gerieten. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass 1993 der gesetzliche 5-prozentige GKV-Abschlag wirksam wurde.

6.2.2.2.3 Die g-Phase

In der Generika-Phase konvergierten die Preise fast aller Analog-Wirkstoffe – wohl auch unter dem Einfluss der Festbetrageeinführung – auf einen relativ schmalen Preisbereich, in dem sie sich weitestgehend konstant entwickelten.

Die ersten Generika des Original-Wirkstoffes stiegen mit relativ hohen Preisen in den Markt ein, verließen dieses Preissegment aber rasch und bereits nach zwei Jahren dominierten die Anbieter preisgünstigerer Generika: der Durchschnittspreis ist auf die Hälfte des ursprünglichen Markteinführungspreises gesunken. Die Generika der Analog-Wirkstoffe A1 und A2 setzten ihre Einführungspreise höher, näherten sich aber preislich den Generika des Originals an.

6.2.2.3 Pharmakologisch-therapeutischer Hintergrund für die Preis- und Mengenentwicklung

Der exponentielle Verlauf beim Gesamtabsatz dieser Wirkstoffgruppe ist wohl durch die exzellente Wirkung der ACE-Hemmer begründet: Sie wirken lebensverlängernd bei Herzinsuffizienz und nach Herzinfarkt, verzögern das Voranschreiten einer diabetischen Nephropathie und wirken sehr gut bei Hypertonie.

Bei den Marktanteilen liegen Captopril und Enalapril weit vorn. Die ACE-Hemmer gelten pharmakologisch als sehr homogene Gruppe; es wäre also nachvollziehbar, wenn sie mit Marktanteilen in ähnlicher Größenordnung vertreten wären. Tatsächlich sind aber die meisten Studien mit Captopril und Enalapril durchgeführt worden, was auch von vielen Seiten so kommuniziert wird: In den Lehrbüchern und Leitlinien ist regelmäßig nur von „ACE-Hemmern“ zu lesen, ergänzt durch den Hinweis, dass Captopril und Enalapril am besten untersucht sind. Das wird auch eindrucksvoll unterstri-

chen durch die Anzahl der Publikationen (s. Abschnitt 6.1.2.8: Enalapril ca. 1100, Captopril knapp 1000). Natürlich hatten Captopril und Enalapril den Vorteil, dass sie zuerst auf den Markt gelangten, schon nahezu perfekte Vertreter der Wirkstoffgruppe waren, alle Studien mit ihnen begonnen wurden und sich alle Nachfolger daher auf sie beziehen mussten. Die Wertschätzung von Captopril erreichte damit ihren Höhepunkt, dass es von der WHO zum „essential drug“ erhoben wurde. Enalapril gilt laut Arzneiverordnungs-Report 2001 als „Leitsubstanz für die langwirkenden ACE-Hemmer“ (ist aber durch die Captopril-Generika wegen abweichender Kinetik nicht zu ersetzen). Auch Lisinopril und Ramipril, das zweite und dritte Analogon, konnten anfangs noch vergleichsweise hohe Marktanteile erreichen, was für ihre hohe therapeutische Gleichwertigkeit im Vergleich zu den vorher eingeführten Wirkstoffen spricht: Solange sie preiswerter waren, konnten sie die Marktanteile von Captopril und Enalapril zurückdrängen, doch hatte diese Entwicklung ein Ende, als die noch preiswerteren Generika von Captopril und Enalapril den Markt betraten.

Dass die neueren ACE-Hemmer so geringe Markterfolge verbuchen können, könnte auch daran liegen, dass den verordnenden Ärzten der ACE-Hemmer-Markt zu unübersichtlich ist und sie sich an die ältesten und bekanntesten Präparate halten. Die Entwicklung der Marktanteile vor und nach Einführung der Generika spricht jedoch dafür, dass der Preis ein wichtiges Argument bei der Auswahl eines ACE-Hemmer ist.

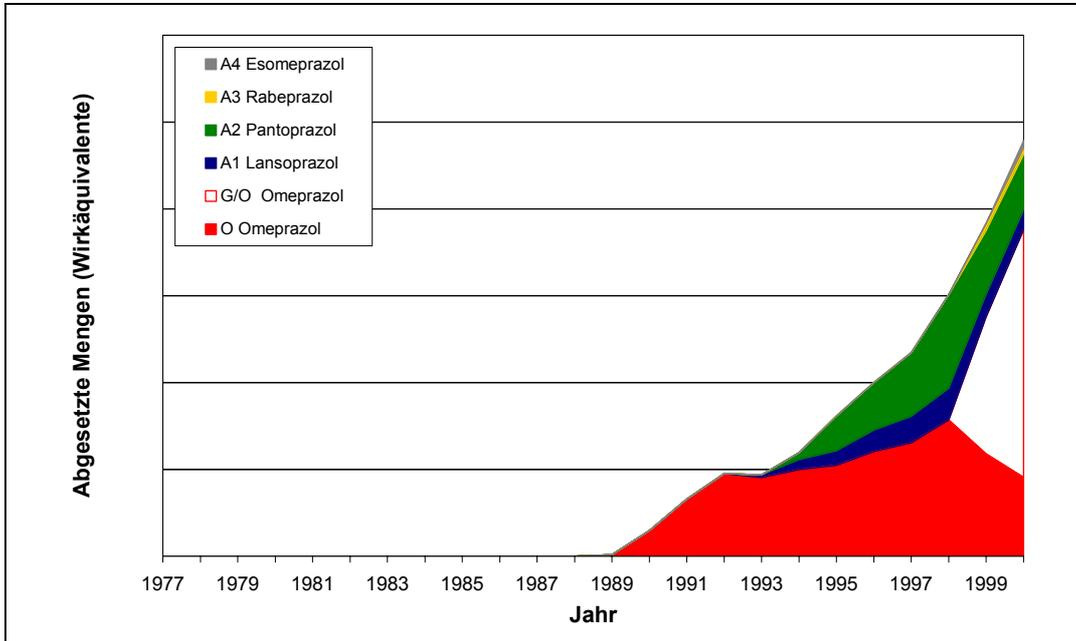
6.2.3 Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI)

6.2.3.1 Mengen

Über alle Phasen hinweg sieht man eine stetige und steile Zunahme dieser Wirkstoffgruppe. Im Vergleich zu anderen Wirkstoffgruppen (z. B. ACE) fällt von Beginn an ein fast linearer Verlauf des Anstiegs auf, dessen Steilheit nach Einführung der ersten Generika noch zunahm. Allerdings ist der Anstieg in der A-Phase nur auf das Wachstum der ersten beiden Analoga Lansoprazol und Pantoprazol zurück zu führen. Die Entwicklung des Absatzes deutet auf ein Produkt von hohem Nutzen hin. Der Trend zu weiterer Steigerung der abgesetzten Wirkstoffmengen ist noch ungebrochen. Eine Sättigung des Marktes ist offenbar für diese Wirkstoffgruppe noch nicht erreicht.

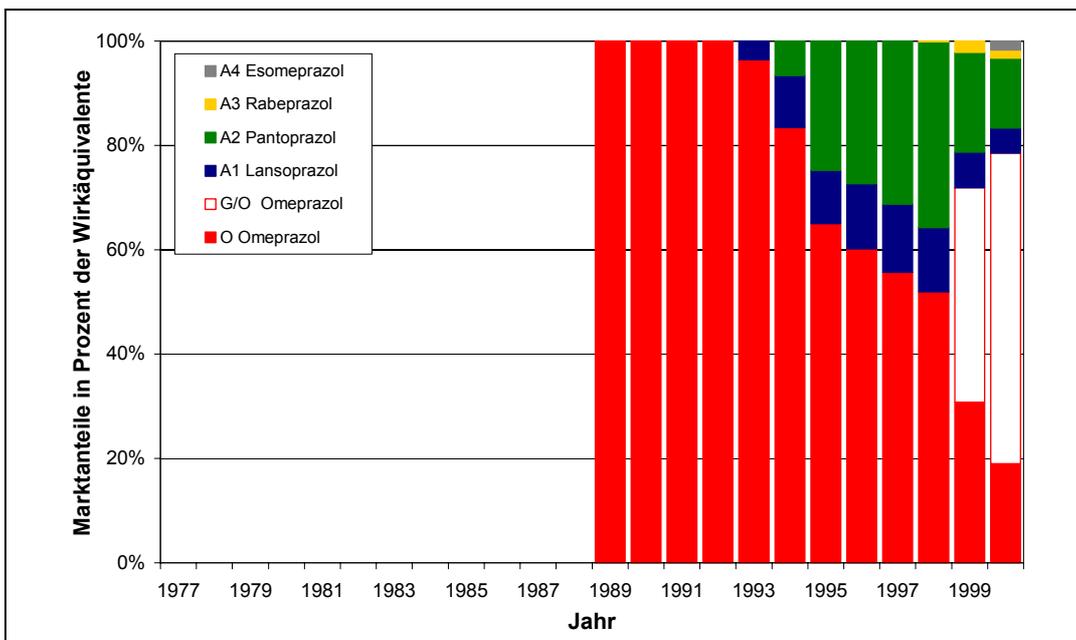
Das Original Omeprazol hatte und hat großen Erfolg am Markt. In der A-Phase konnten die Analoga seinen Marktanteil nicht unter 50 % zurückdrängen, wobei das zweite Analogon Pantoprazol mehr Erfolg hatte als das erste Analogon Lansoprazol. Die um den Beginn der g-Phase eintretenden weiteren Analoga Rabeprazol und Esomeprazol entwickelten nur noch geringe Absätze von zusammen nicht einmal 5 % Marktanteil. Nach Eintreten der Generika von Omeprazol werden die Marktanteile sowohl des Originals als auch der Analoga zurückgedrängt. Am Ende des Beobachtungszeitraums beherrschten das Original und dessen Generika mit zusammen fast 80 % Anteil den Markt, wobei etwa 60 % auf die Generika entfielen.

Abbildung 14: Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) in der Gruppe der Protonenpumpen-Inhibitoren



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

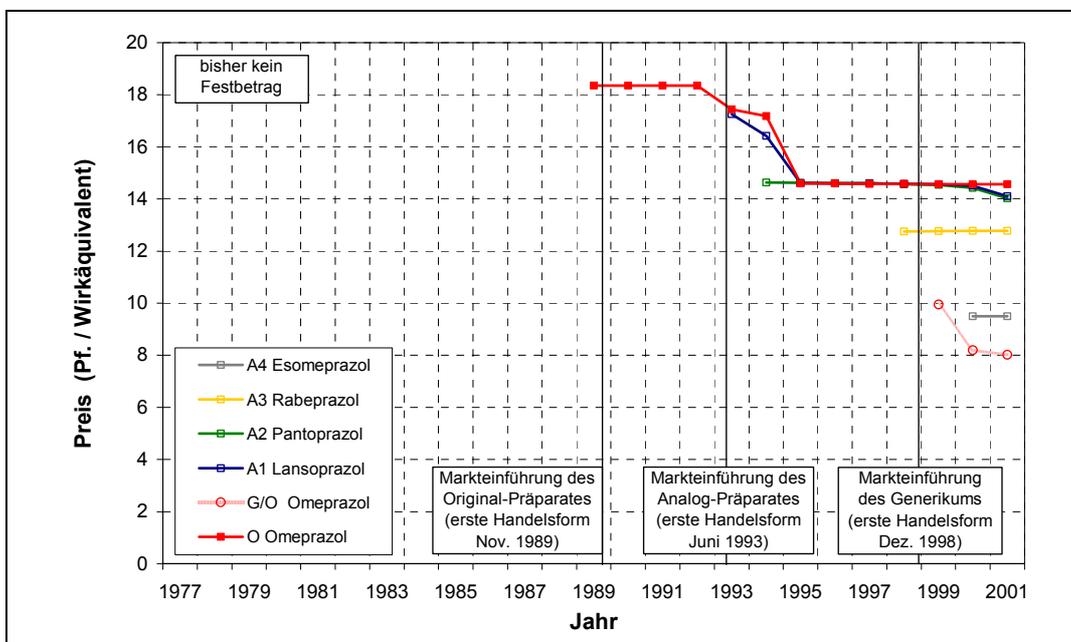
Abbildung 15: Marktanteile der einzelnen Wirkstoffe in der Gruppe der Protonenpumpen-Inhibitoren



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.3.2 Preise

Abbildung 16: Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) in der Wirkstoffgruppe der Protonenpumpen-Inhibitoren



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.3.2.1 Die o-Phase

In den ersten vier Jahren blieb der Preis des Original-Wirkstoffs Omeprazol unverändert.

6.2.3.2.2 Die a-Phase

Die durch das Gesundheitsstrukturgesetz vorgeschriebene Preisabsenkung und die zeitgleiche Einführung des ersten Analog-Wirkstoffs führten zu einem Preisrückgang beim Original-Wirkstoff.

Der zweite Analog-Wirkstoff Pantoprazol führte zu einem weiteren Preisrückgang sowohl des Originals als auch des ersten Analogons Lansoprazol im zweiten und dritten Jahr der a-Phase (a2 und a3).

Das Original und die ersten beiden Analoga blieben preislich auf einem gemeinsamen stabilen Niveau, das durch das Auftauchen eines weiteren Konkurrenten nicht beeinflusst wurde: Das dritte Analogon betrat den Markt auf niedrigerem Preisniveau als die Vorläuferpräparate.

6.2.3.2.3 Die g-Phase

Die Generika begannen mit einem Preisniveau deutlich unter dem des dritten Analogons. Die Preise des Originals und der vorher auf den Markt gebrachten Analoga blieben in den ersten beiden Jahren nach Einführung der Generika (g1 und g2) unbeeinflusst. Erst im dritten Jahr gaben die ersten beiden Analoga A1 und A2 leicht nach. Das vierte Analogon A4 stieg deutlich unter dem Niveau des dritten Analogons und sogar leicht unter dem Einführungspreis der Generika ein. Dies ist vielleicht dadurch erklärbar, dass es sich bei dem vierten Analogon (Esomeprazol) um eine Weiterentwicklung des Originals Omeprazol handelt. Omeprazol besteht aus einem Gemisch (Razemat) von S- und R-Omeprazol und bei Esomeprazol handelt es sich um das gereinigte S-Omeprazol. Der Hersteller musste also kein völlig neues Produkt, sondern ein großtechnisches Verfahren zur Trennung des Omeprazol-Gemisches entwickeln, was möglicherweise sehr viel weniger kostenintensiv war als die Entwicklung und Erforschung des Originals.

6.2.3.3 Pharmakologisch-therapeutischer Hintergrund für die Preis- und Mengenentwicklung

Die Protonenpumpen-Inhibitoren wurden anfangs mit großer Skepsis betrachtet, zumal auf den ersten Blick ihr hoher Preis ins Auge fiel. Zunächst sollten sie nur zum Einsatz kommen, wenn H₂-Blocker nicht wirken (H₂-Blocker sind für die gleichen Indikationen zugelassen wie Protonenpumpen-Inhibitoren, befinden sich aber schon länger am Markt. S. a. Abschnitt 6.2.5) und die Therapie sollte nicht länger als sechs Wochen dauern. Aber die Wirkstoffgruppe beeindruckte schon bald durch ihre gute Wirksamkeit, und allen Befürchtungen zum Trotz war sie hervorragend verträglich. Bald waren Protonenpumpen-Inhibitoren Mittel der Wahl bei Refluxösophagitis, heute werden sie sogar bei Dyspepsie verordnet. Zeitgleich mit der Vermarktung der Protonenpumpen-Inhibitoren wurde der Keim *Helicobacter pylori*, der sich zusammen mit einem Protonenpumpen-Inhibitor besser eradizieren lässt als mit einem H₂-Blocker, als Ursache für Magen-Darm-Ulzera diskutiert. – Schließlich kam der Wendepunkt mit den neuen Therapieempfehlungen: Seit 1996 gibt es die deutsche Leitlinie zur Behandlung der *Helicobacter-pylori*-Infektion (mit Protonenpumpen-Inhibitoren); die Behandlung der Ulkuskrankheit in der althergebrachten Form gibt es nicht mehr. Schließlich erwiesen sich Protonenpumpen-Inhibitoren bei allen in Frage kommenden Krankheitsbildern – verglichen mit H₂-Blockern – als wirksamer.

Omeprazol wurde stets als Leitsubstanz angesehen. Zwar wurde vermutet, dass die Analoga wahrscheinlich genauso gut, vielleicht auch ein wenig besser oder schneller wirken könnten. Offenbar waren diese Verbesserun-

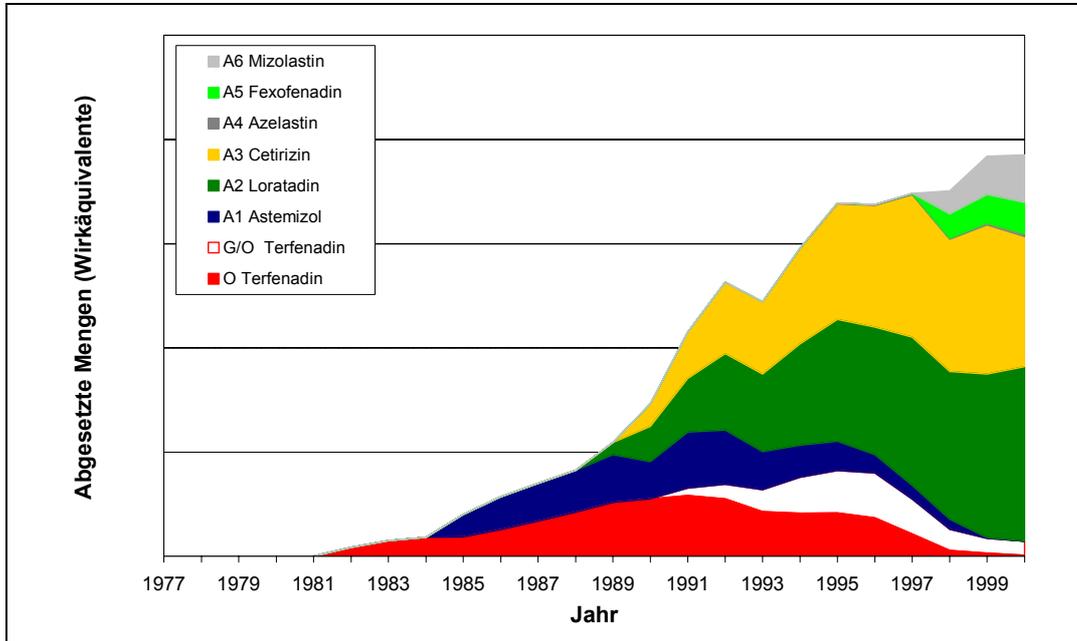
gen gegenüber dem Original-Wirkstoff nicht ausreichend, um entsprechende Marktanteile nach sich zu ziehen. Vorteile der Analoga sind geringere Interferenzen mit dem Cytochrom-P450-System, besonders beim Pantoprazol, bei dem die Gefahr von Wechselwirkungen mit anderen, gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln außerordentlich gering ist. Diese Eigenschaft könnte auch den größeren Erfolg von Pantoprazol im Vergleich zu Lansoprazol erklären. Da in den Behandlungsleitlinien nur der Einsatz der Wirkstoffgruppe empfohlen und nicht auf bestimmte Wirkstoffe verwiesen wird, obliegt es letztlich dem Arzt, für welches Präparat er sich entscheidet.

6.2.4 Nicht-sedierende Antihistaminika (AHI)

6.2.4.1 Mengen

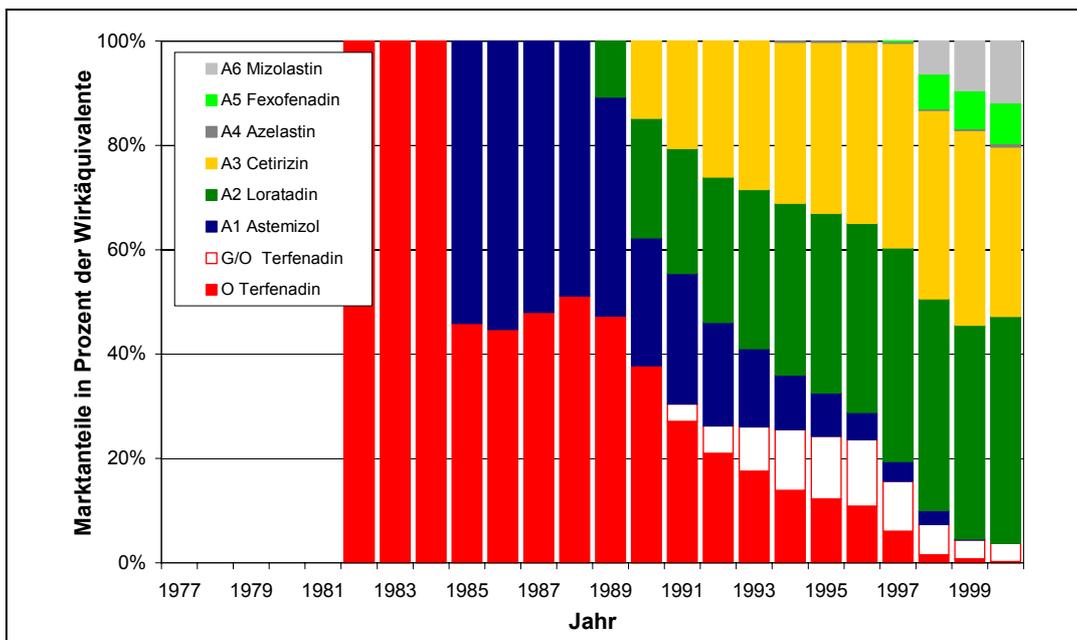
Die verbrauchten Mengen von Antihistaminika stiegen nach anfangs nur allmählicher Zunahme mit Beginn der 90er Jahre sprunghaft an. Diese Entwicklung ist in erster Linie auf den zweiten (Loratadin) und dritten Analog-Wirkstoff (Cetirizin) zurückzuführen. Am Ende des Beobachtungszeitraumes beanspruchten diese beiden Analog-Wirkstoffe etwa drei Viertel des Marktvolumens der Wirkstoffgruppe für sich, wohingegen der Marktanteil des Original-Wirkstoffes (Terfenadin) und seiner Generika unter 5 % fiel. Dies läßt auf einen Qualitätswettbewerb schließen: Offenbar konnten sich die Generika des Original-Wirkstoffes – trotz ihres weitaus günstigeren Preises – nicht mehr gegen die an zweiter und dritter Stelle gefolgt Analog-Wirkstoffe behaupten. Das erste Analogon (Astemizol) verließ 1999 den Markt und im Jahr 2000 tendierte der Marktanteil des Originals gegen Null.

Abbildung 17: Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) in der Gruppe der Antihistaminika



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

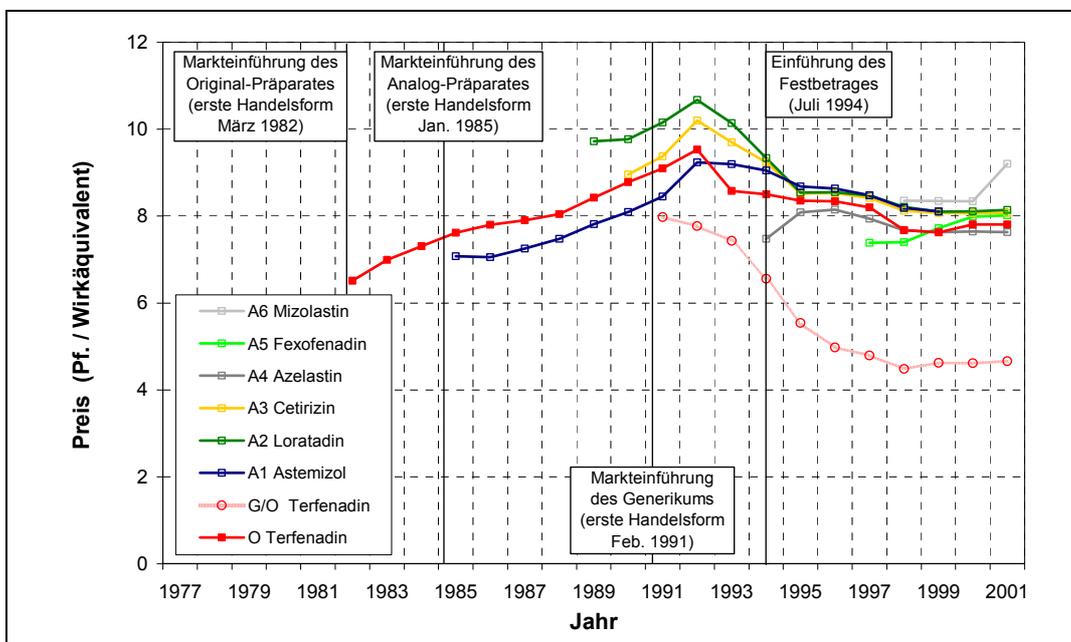
Abbildung 18: Marktanteile der einzelnen Wirkstoffe in der Gruppe der Antihistaminika



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.4.2 Preise

Abbildung 19: Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) in der Wirkstoffgruppe der Antihistaminika



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.4.2.1 Die o-Phase

Das Original Terfenadin blieb in dieser Handelsform-Gruppe während der ersten drei Jahre ohne Konkurrenz. Sein Preis stieg kontinuierlich um jährlich ca. 5 % an.

6.2.4.2.2 Die a-Phase

Der erste Analog-Wirkstoff (A1) betrat den Markt mit einem Preis, der knapp 10 % unter dem des Original-Wirkstoffs lag. Nach leichtem Preisrückgang im ersten Jahr stiegen die Preise von A1 und dem Original über fünf Jahre hinweg kontinuierlich an, wobei der Preis von A1 immer knapp 10 % unter dem Preis des Originals blieb. Das zweite Analogon Loratadin trat erst fünf Jahre nach dem dem ersten Analogon zu einem deutlich höheren Preis in den Markt ein. Im darauf folgenden Jahr wurde der dritte Analog-Wirkstoff (Cetirizin) in den Markt eingeführt – mit einem Preis, der geringfügig über dem des Originals lag.

6.2.4.2.3 Die g-Phase

Die Generika des Originals (G/O) gelangten neun Jahre nach Einführung des Original-Wirkstoffes in den Markt. Ihre Markteinführungspreise lagen gut 10 % unter dem des Originals und 5 % unter dem des ersten Analog-Wirkstoffes im selben Jahr (1991). Die Preise der G/O-Präparate gaben im ersten Jahr nach Markteinführung zunächst geringfügig und im weiteren Verlauf stärker nach, um ab dem neunten Marktjahr bei ungefähr der Hälfte des ursprünglichen Preises angelangt zu sein und von da an konstant zu bleiben.

Obwohl die Preise der G/O-Präparate schon im ersten Jahr nach ihrer Markteinführung fielen, stiegen die Preise der Analog-Wirkstoffe zunächst noch einmal deutlich. Auch der Original-Wirkstoff setzte seine Preisentwicklung im ersten Jahr nach Einführung des G/O-Präparates noch kontinuierlich fort. Erst die 5-prozentige GKV-Absenkung in den Jahren 1993 und 1994 machte dieser Entwicklung ein Ende: Ab 1993 sanken die Preise der Analoga bis 1995 deutlich. Im Jahre 1993 sank auch der Preis des Original-Wirkstoffes um ca. 10 % und lag damit unter den Preisen aller bis dahin am Markt vertretenen Analoga. Erst mit der Einführung des vierten Analog-Wirkstoffes (Azelastin) gelangte ein weiterer Wirkstoff in den Markt, der zu einem Preis angeboten wurde, der bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes dauerhaft unter dem des Originals blieb. Alle anderen Analoga – auch die in den Jahren sieben und acht nach Einführung der G/O-Präparate – in den Markt eintretenden A5- und A6-Wirkstoffe reihten sich mit ihren Preisen über dem des Originals ein. Dabei konvergierte die Preisentwicklung mit Einführung des Festbetrages für die folgenden sechs Jahre auf einem schmalen Korridor, der erst zum Ende des Beobachtungszeitraumes vom zuletzt auf den Markt gebrachten sechsten Analogon (Mizolastin) in Richtung eines höheren Preisniveaus verlassen wurde. Es scheint, dass die Preisentwicklung der Generika auf diese Entwicklung der Preise von Original und Analog-Wirkstoffen nach Einführung des Festbetrages keinen Einfluss genommen hat.

6.2.4.3 Pharmakologisch-therapeutischer Hintergrund für die Preis- und Mengenentwicklung

Die steigende Verordnungsmenge der Antihistaminika ist wohl auf zwei Umstände zurück zu führen: erstens auf die zunehmende Prävalenz von Allergien und zweitens auf die bessere Verträglichkeit der nicht-sedierenden Antihistaminika verglichen mit der Vorläufergruppe (Antihistaminika der 1. Generation), die regelmäßig zu einer Sedierung führen. Möglicherweise ist inzwischen auch stärker ins therapeutische Bewusstsein gedrungen, dass Heuschnupfen aggressiv behandelt werden sollte, weil es sonst zu einem „Etagenwechsel“ der respiratorischen Beschwerden (i. S. von Asthma)

kommen kann. Zudem gab es für Terfenadin auch zeitweilig keine Rezeptpflicht, Cetirizin und Loratadin sind ebenfalls frei verkäuflich.

Insgesamt gesehen war die Wirkstoffgruppe dem in Abschnitt 6.1.3 beschriebenen „Generationenwechsel“ unterworfen: Der Wirkstoff Astemizol wurde vor zwei Jahren wegen schwerwiegender Nebenwirkungen aus dem Handel genommen. Ebenfalls nachteilig am Astemizol war sein aktiver Metabolit, der eine Halbwertszeit von fast zwei Wochen aufweist. Die Original-Präparate des Terfenadins sind in keinem aktuellen Pharmaindex mehr verzeichnet und auf der Internetseite des Hersteller ist auch keine Fachinformation mehr zu finden. Statt dessen wird vom selben Anbieter die Nachfolgesubstanz Fexofenadin vermarktet, bei der nicht mit den für Terfenadin charakteristischen Wechselwirkungen gerechnet werden muss.

Die Entwicklung der Marktanteile ist zum einen dadurch geprägt, dass es zwar viele Allergiker und Neurodermitiker, aber keine Leitlinien gibt. Zum anderen ist die Indikation Heuschnupfen keine lebensbedrohliche Krankheit, sondern nur für eine begrenzte Zeitspanne im Jahr symptomatisch. Der Anteil der Selbstmedikation ist in dieser Indikation gewiss von besonderer Bedeutung für den Gesamtmarkt in dieser Wirkstoffgruppe. Im Selbstmedikationsbereich spielt dann möglicherweise die Empfehlung des Apothekers eine größere Rolle als die Meinung des Arztes.

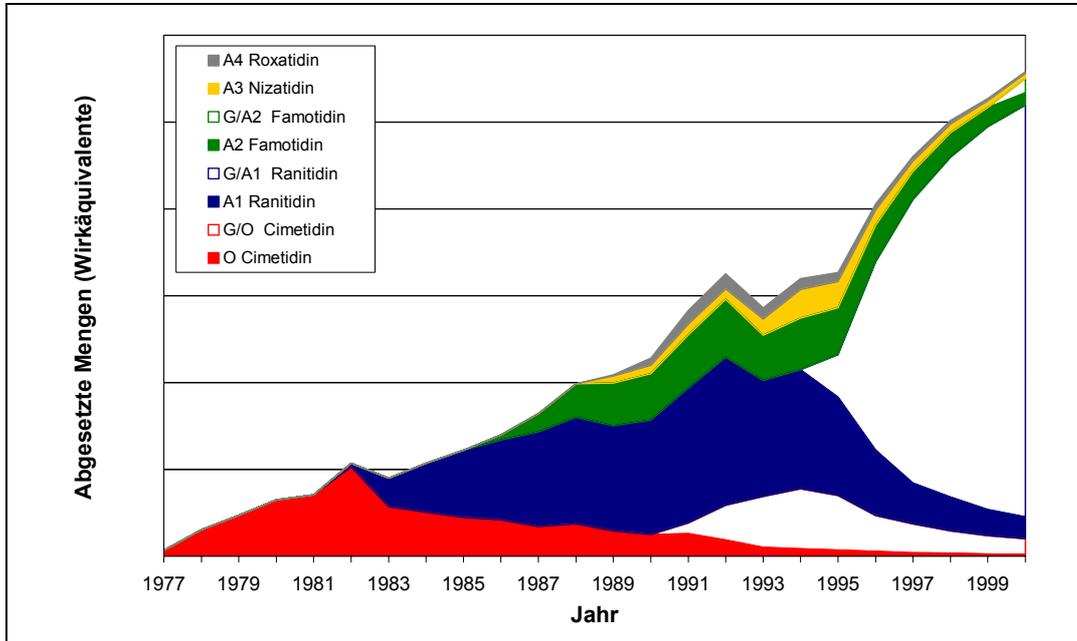
Nach Indikationsbreite und belegter Wirkung sollten eigentlich Cetirizin und Loratadin führend sein, aber der Markt ist eher gleichmäßig aufgeteilt. Dabei scheinen die neueren Antihistaminika (Azelastin, Mizolastin) nur einen Makel gegenüber den alten Wirkstoffen zu haben: sie sind weniger gut untersucht; wahrscheinlich sind sie aber genau so gut wirksam.

6.2.5 H₂-Blocker (H2B)

6.2.5.1 Mengen

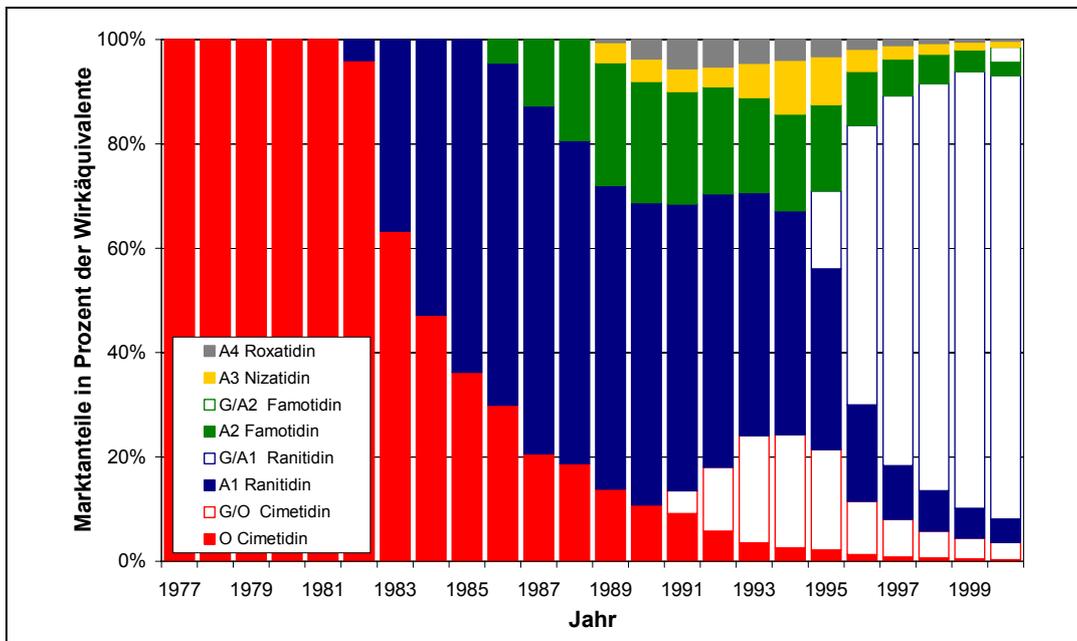
Insgesamt stieg die Mengenkurve der H₂-Blocker seit Bestehen der Wirkstoffgruppe beständig an. Einem qualitätsbedingten Anstieg der Verordnungen des ersten Analog-Wirkstoffes Ranitidin fiel ein Großteil der Verordnungen des Original-Wirkstoffes zum Opfer. Auch die Generika des Originals konnten diese Mengeneinbußen nicht mehr auffangen. Stattdessen blieb die Mengenkurve des ersten Analogons über fast zehn Jahre hinweg auf nahezu gleich hohem Niveau. Mit Einführung der Ranitidin-Generika wurde der Wettbewerb endgültig zugunsten des ersten Analogons entschieden; der Original-Wirkstoff konnte sich dagegen nicht durchsetzen. Von den später kommenden Analoga konnte nur das zweite Analogon Famotidin den zuvor eingeführten Konkurrenten vorübergehend Marktanteile in nennenswerter Größenordnung streitig machen.

Abbildung 20: Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) in der Gruppe der H₂-Blocker



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

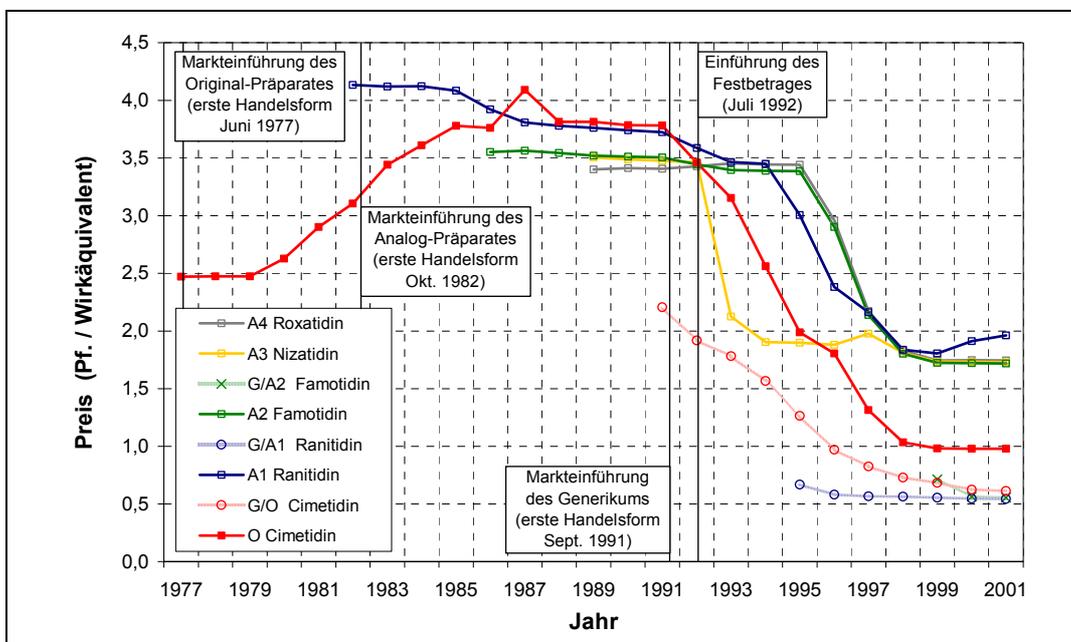
Abbildung 21: Marktanteile der einzelnen Wirkstoffe in der Gruppe der H₂-Blocker



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.5.2 Preise

Abbildung 22: Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) in der Wirkstoffgruppe der H₂-Blocker



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.5.2.1 Die o-Phase

Das Original zeichnet sich durch einen zunächst konstanten Preis in den ersten drei Jahren der Markteinführung aus. Darauf folgte ein linearer Preisanstieg im vierten und fünften Jahr nach dem Eintritt in den Markt.

6.2.5.2.2 Die a-Phase

Das erste Analogon Ranitidin betrat dem Markt mit einem weit höheren Preis als das Original Cimetidin. Das Original führte seinen steilen Preisanstieg über weitere vier Jahre (a1 bis a4) fort. Das zweite Analogon Famotidin stieg mit einem niedrigeren Preis ein. Zu diesem Zeitpunkt war der Preis des zweiten Analogons bereits leicht gefallen und lag etwa auf dem gleichen Preisniveau wie das Original.

Das zweite Analogon dämpfte möglicherweise den Preisanstieg des Originals, denn der Preis des Originals tendierte mit der Markteinführung von A2 gegen den Preis von A1. Die beiden ersten Analog-Wirkstoffe dämpften gemeinsam den Preisanstieg des Original-Wirkstoffs. Der Preis von Cimetidin wäre möglicherweise weiter kontinuierlich gestiegen, wenn es die Analoga nicht gegeben hätte.

Ein drittes Analogon (Nizatidin) und ein viertes Analogon (Roxatidin) erschienen in a7 mit nahezu gleichen Preisen wie das zweite Analogon.

6.2.5.2.3 Die g-Phase

Der Eintritt der ersten Generika des Originals (G/O) und die Festbetrags-Einführung waren der Auftakt für einen deutlichen Preisverfall des Originals und aller Analoga. Ab dem siebten Jahr nach Einführung der Generika (g7) scheint sich die Preisentwicklung beruhigt zu haben und bei den Analog-Wirkstoffen in einem relativ engen Korridor zu konvergieren. Der Preis des Originals Cimetidin näherte sich dem der Generika an und blieb deutlich unter dem der Analoga. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass im Jahre 1996 (g6) eine neue Leitlinie zur Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori* beim *Ulcus ventriculi* und *duodeni* veröffentlicht wurde, die diese Entwicklung vermutlich erheblich beeinflusst hat, indem sie zu einer häufigeren Verwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren anstelle von H₂-Antagonisten geführt haben dürfte.

6.2.5.3 Pharmakologisch-therapeutischer Hintergrund für die Preis- und Mengenentwicklung

Die H₂-Blocker waren bei ihrer Einführung revolutionäre Medikamente, die eine medikamentöse Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren ganz wesentlich erleichterten und zu einem Rückgang der vorher üblichen chirurgischen Maßnahmen führten. Nicht zuletzt deswegen wurde Sir James Black, der Entdecker der H₂-Blocker, mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Schon der erste Wirkstoff Cimetidin war ein sehr gut wirksames Arzneimittel mit einer akzeptablen Rate von Neben- und Wechselwirkungen, doch es wurde in dieser Hinsicht vom Ranitidin noch übertroffen: Das Analogon Ranitidin verursachte weniger Nebenwirkungen und führte kaum zu Wechselwirkungen.

Inzwischen ist Ranitidin zum Standard-Wirkstoff avanciert. Die übrigen Analoga haben keine Vorteile gegenüber Ranitidin, auch die teilweise vorhandenen pharmakokinetischen Unterschiede erwiesen sich als klinisch nicht relevant. Eigentlich wäre zu erwarten gewesen, dass die Verordnungen von H₂-Blockern nach Veröffentlichung der Leitlinie zur Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori* beim *Ulcus ventriculi* und *duodeni* stärker zurückgehen würden. Vermutlich hat aber die Konkurrenzsituation zu den Protonenpumpen-Inhibitoren nur in besonderem Maße zu einem Preisverfall in dieser Wirkstoffgruppe beigetragen.

6.2.6 Oxicame (OXI)

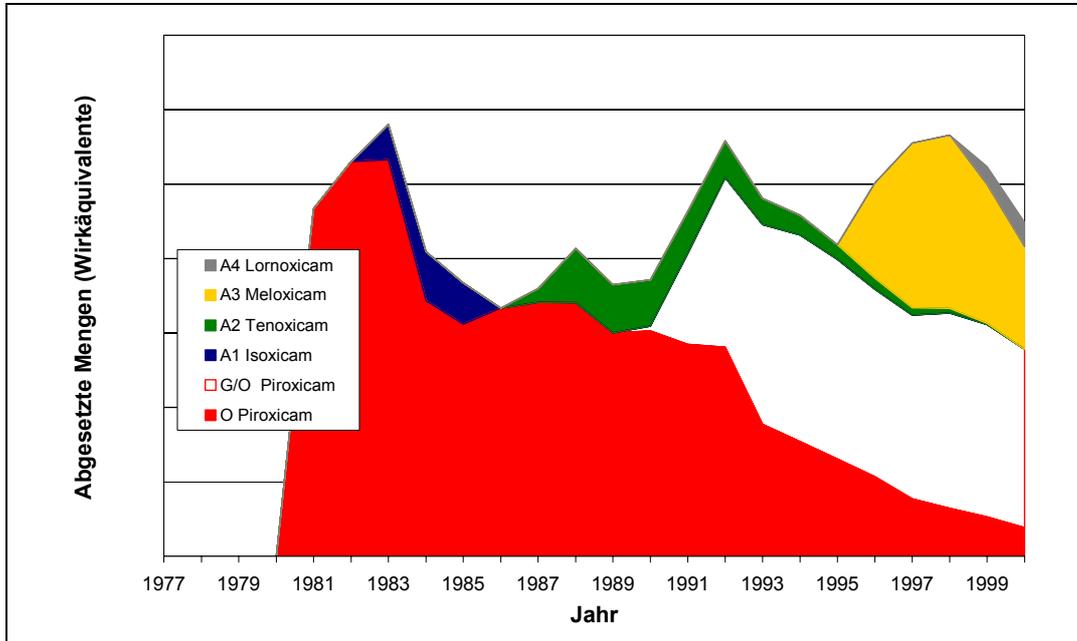
6.2.6.1 Mengen

Die Mengenkurve beeindruckt durch einen raschen Wechsel von hohen Steigerungsraten (unmittelbar nach Markteinführung des Originals Piroxicam im Jahre 1980 bis 1982 sowie bedingt durch die Generika des Originals (G/O-Präparat) ab 1990) und abrupten Einbrüchen der abgesetzten Wirkstoffmengen in den Jahren von 1984 bis 1990 sowie von 1993 bis 1995. Die absatzstärksten Wirkstoffe waren das Original und seine Generika, die bis zum Eintreten des dritten Analogons Meloxicam zusammen immer einen Marktanteil von über 80 % beanspruchten. Insgesamt scheinen die Oxicame ihren Zenit schon zum Zeitpunkt des 5-prozentigen GKV-Preisabschlages in den Jahren 1993 und 1994 überschritten zu haben.

Sowohl das erste Analogon Isoxicam als auch das zweite Analogon Tenoxicam erreichten im zweiten und dritten Jahr lediglich knapp 20 % der Absatzmenge des Originals. Während das erste Analogon bereits nach zwei Jahren den Markt wieder verließ, verschwand das zweite Analogon erst nach stetigem, über zehn Jahre anhaltendem Absatzrückgang im Jahr 2000 vom Markt.

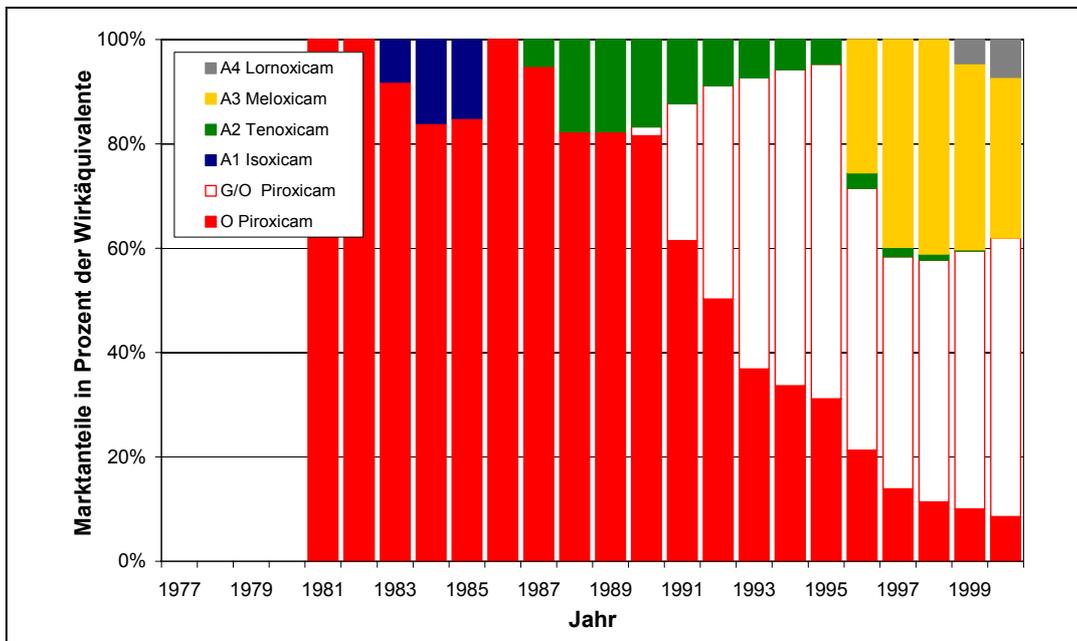
Der Absatz des Mitte der 90er Jahre eingeführten dritten Analogons Meloxicam stieg bis zum dritten Vermarktungsjahr zunächst steil an und erreichte Marktanteile von 40 %, ging dann aber bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes auch wieder deutlich zurück. Das vierte Analogon Lornoxicam blieb gegen seine Mitbewerber chancenlos.

Abbildung 23: Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) in der Gruppe der Oxicame



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

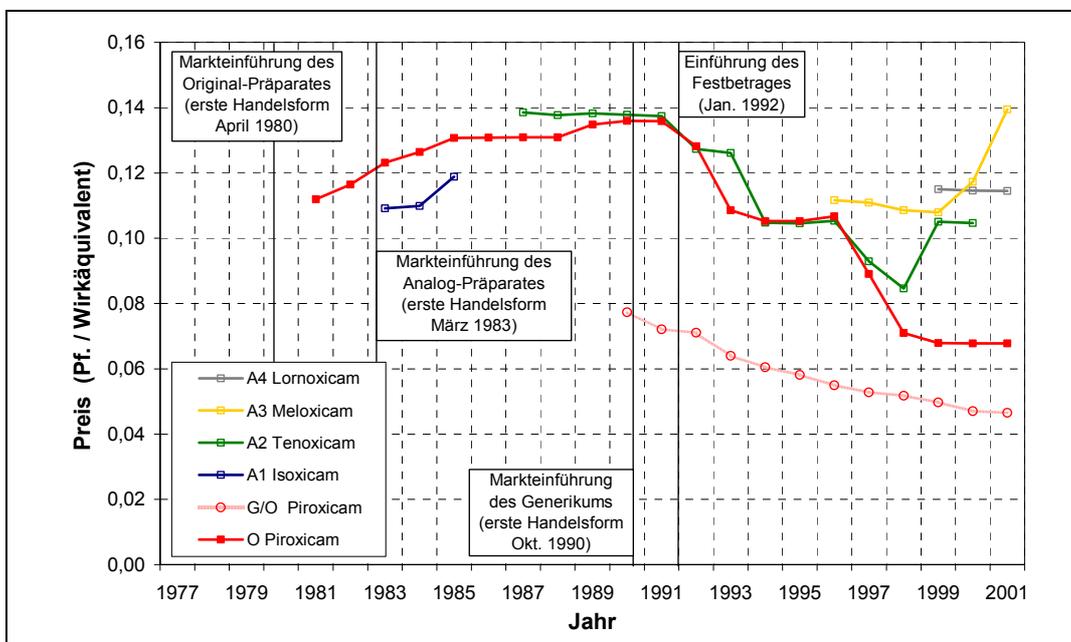
Abbildung 24: Marktanteile der einzelnen Wirkstoffe in der Gruppe der Oxicame



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.6.2 Preise

Abbildung 25: Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) in der Wirkstoffgruppe der Oxicame



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.6.2.1 Die o-Phase

Der Original-Wirkstoff Piroxicam blieb in der betrachteten Handelsform-Gruppe während der ersten zwei Jahre ohne Konkurrenz.

6.2.6.2.2 Die a-Phase

Die schon während der o-Phase begonnene stetige Preissteigerung beim Original-Wirkstoff hielt in den ersten Jahren weiter an.

Der erste Analog-Wirkstoff Isoxicam betrat 1983 den Markt mit einem geringeren Preis als der Original-Wirkstoff, verschwand aber bereits im Jahr 1985 wieder vom Markt. Der zweite Analog-Wirkstoff Tenoxicam stieg mit einem geringfügig höheren Preis ein, den er über vier Jahre hinweg nahezu konstant hielt. Im Laufe dieser vier Jahre näherte sich der Original-Wirkstoff dem Analogon im Preis allmählich an.

6.2.6.2.3 Die g-Phase

Drei Jahre nach der Koexistenz des Originals und des zweiten Analogons kamen 1990 die Generika zum Original-Wirkstoff Piroxicam (G/O) auf den

Markt. In den ersten beiden Jahren nahmen sie keinen Einfluss auf die Preise von Original und Analogon. Erst im dritten bis fünften Generikum-Jahr wurde ein Einfluss deutlich, der allerdings überlagert wurde durch die Festbetrags-Regelung ab 1992 und den gesetzlich angeordneten Preisabschlag in den Jahren 1993 und 1994.

Danach stabilisierten sich die Preise von Original- und Analog-Wirkstoff in den Jahren 1995 und 1996 wieder.

Das dritte Analogon Meloxicam startete 13 Jahre nach dem ersten Analogon im Jahr 1996 auf einem ähnlichem Preisniveau wie Original- und zweiter Analog-Wirkstoff. Bereits im ersten Jahr seiner Marktexistenz löste es offenbar – gestützt durch eine vorübergehende Mengenausweitung – einen Preisabschlag beim Original und beim zweiten Analogon aus, den die Generika offensichtlich nicht verursachen konnten. Im fünften Jahr seiner Existenz am Markt ging der Preis von Meloxicam plötzlich steil nach oben.

Unter dem Eindruck des höheren, drei Jahre lang nahezu konstanten und dann auf fast das Doppelte des Original-Wirkstoffes steigenden Preises des dritten Analogons Meloxicam zog das Analogon Tenoxicam schließlich wieder an, um im letzten Beobachtungsjahr etwa 40 % teurer zu werden als der Original-Wirkstoff. Dieser Preisentwicklung lag möglicherweise eine Marketing-Entscheidung im Hinblick darauf zugrunde, dass der Wirkstoff kurze Zeit später aus dem Handel genommen wurde.

Drei Jahre nach dem dritten gelangte der vierte Analog-Wirkstoff (Lornoxicam) mit einem noch einmal geringfügig höheren Preis auf den Markt. Der Preis des vierten Analog-Wirkstoffes blieb im Beobachtungszeitraum konstant, die abgesetzten Wirkstoffmengen waren jedoch verschwindend gering.

6.2.6.3 Pharmakologisch-therapeutischer Hintergrund für die Preis- und Mengenentwicklung

Die Wirkstoffgruppe der Oxicame unterscheidet sich von den anderen Gruppen in erster Linie dadurch, dass sie in ihren Zielindikationen auf eine stärkere Konkurrenz durch andere Wirkstoffgruppen (Analgetika, Antirheumatika, Antiphlogistika) trifft. Der Original-Wirkstoff Piroxicam wurde nach seiner Markteinführung als generell gut verträglich eingestuft (Winkler 1986). Zusammen mit der langen Wirksamkeit, die eine für die Patienten komfortable Einmalgabe bedeutet, hat dies wohl zum Erfolg von Piroxicam beigetragen. Der erste Analog-Wirkstoff, Isoxicam, wurde 1985 wegen schwerwiegender unerwünschter Wirkungen kurz nach seiner Ein-

führung vom Markt genommen (Winkler 1986). Auch die Sicherheit des Original-Wirkstoffs wurde seinerzeit in Frage gestellt. Dies erklärt den damaligen deutlichen Einbruch der Absatzzahlen von Piroxicam.

Unter den nach Isoxicam folgenden drei Analoga dieser Wirkstoffgruppe konnte nur das Meloxicam Beachtung finden. Es erlebte einen gewissen Aufschwung, als die Diskussion um die Hemmung des COX-2-Enzyms⁵¹ begann. Die Oxicame und alle ebenfalls zu den nicht-steroidalen Antirheumatika gehörenden Wirkstoffgruppen hemmen die COX-1 und die COX-2. Eine alleinige COX-2-Hemmung führt zu einer guten antiphlogistischen Wirkung, während Magenerosionen als unerwünschte Wirkung mit geringerer Häufigkeit auftreten. Die Vermutung, dass Meloxicam seltener Magenschäden verursacht, hatte schon eine Weile bestanden, als schließlich die COX-2-Präferenz des Wirkstoffes entdeckt wurde. Leider besteht die Präferenz nur bis zu einer bestimmten Dosis, dann wird auch das Meloxicam unselektiv. Ungeachtet dessen konnte die Nachricht von der COX-2-Präferenz dennoch den Preis für Meloxicam-Präparate ein wenig anheben. Rasch wurden von anderen Anbietern wirklich selektive COX-2-Hemmer entwickelt und auf den Markt gebracht, z. B. das Colecoxib. Meloxicam kann aber nach wie vor für sich beanspruchen, dass es besser untersucht ist als die Wirkstoffe, die zu ihm in Konkurrenz stehen.

⁵¹ Das Enzym Cyclooxygenase (COX) spielt eine wichtige Rolle bei der Bildung von Entzündungsmediatoren und die Hemmung der Cyclooxygenase ist das gemeinsame Wirkprinzip aller nichtsteroidalen Antirheumatika, zu denen auch die Oxicame gehören. Von dem Enzym existieren zwei Typen (COX-1 und COX-2), die erst seit einigen Jahren bekannt sind. Die meisten nichtsteroidalen Antirheumatika hemmen beide COX-Enzyme oder sogar bevorzugt die COX-1. Die Hemmung der COX-1 bewirkt jedoch nicht nur eine Entzündungshemmung, sondern verursacht auch eine Schädigung der Magenschleimhaut.

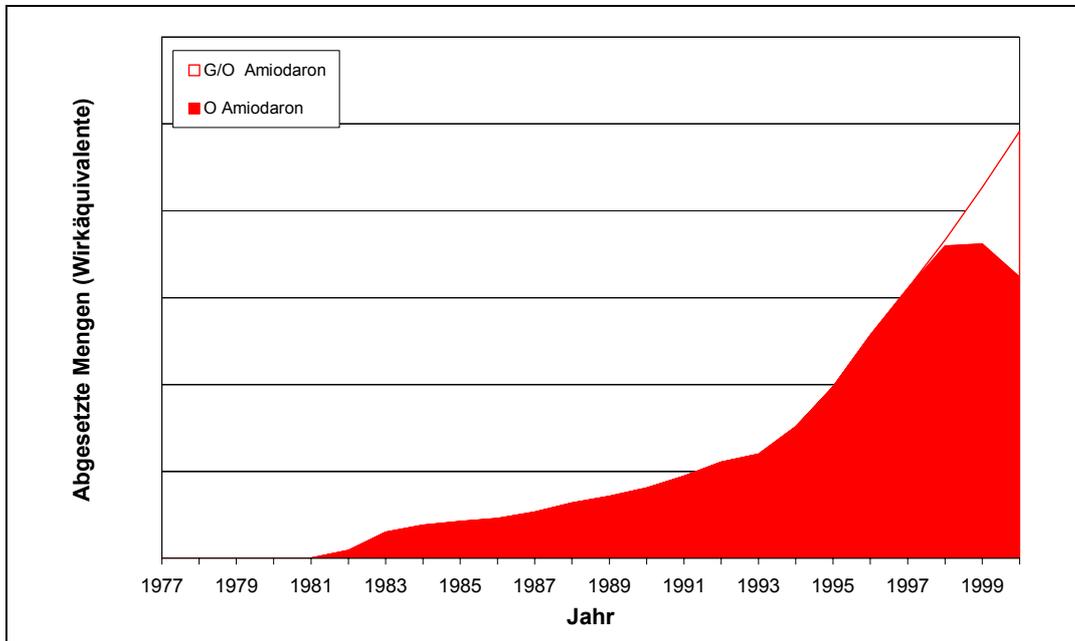
6.2.7 Amiodaron (AMI)

Die in diesem Abschnitt untersuchte Gruppe besteht – wie die folgende – aus nur einem einzigen Wirkstoff. Analog-Wirkstoffe sind hier nicht verfügbar. Die Gruppe wurde gewählt, um die preisliche Situation unter der Bedingung zu untersuchen, dass *kein* Wettbewerb durch Analog-Wirkstoffe zustande kommt.

6.2.7.1 Mengen

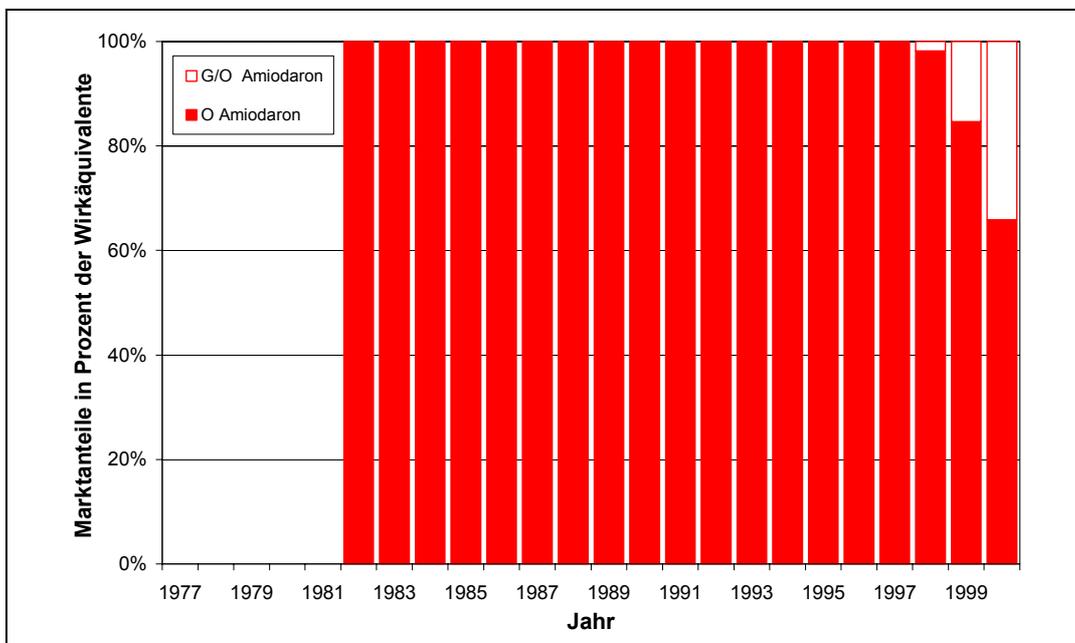
Die Entwicklung der Mengen verlief bis ca. 1993 relativ flach und ging danach in einen steilen Anstieg über. Der Anstieg setzte sich in gleicher Weise fort, als 1998 erstmalig Generika in diesem Segment auf den Markt kamen. Die Generika erreichten im dritten Jahr ca. 25 % der in der betrachteten Klasse von Handelsformen abgesetzten Mengen.

Abbildung 26: Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) beim Wirkstoff Amiodaron



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

Abbildung 27: Marktanteile des Originals und der Generika von Amiodaron

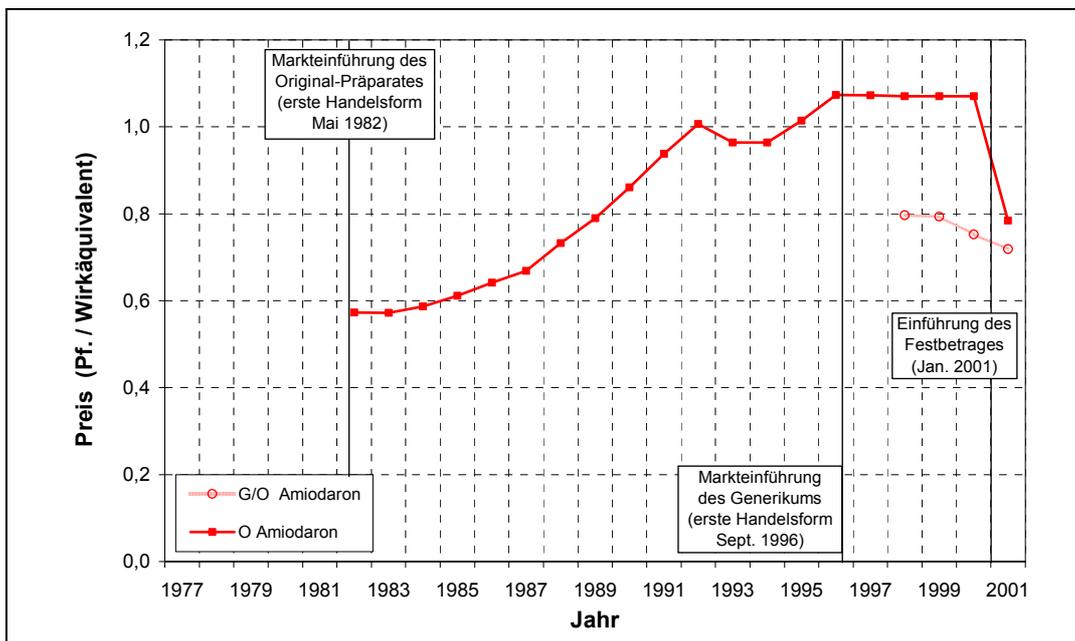


Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.7.2 Preise

Die Entwicklung des Preises verlief nach dem „Penetration“-Schema. Der Preisanstieg wurde nur durch die 1993 und 1994 gesetzlich vorgegebene Preisabsenkung unterbrochen und setzte sich im Anschluss wieder fort. Mit der Markteinführung der Generika wurde der Preisanstieg allerdings gestoppt, der danach festgelegte Festbetrag führte zu einem abrupten Preisrückgang.

Abbildung 28: Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) beim Wirkstoff Amiodaron



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.7.3 Pharmakologisch-therapeutischer Hintergrund für die Preis- und Mengenentwicklung

Das Amiodaron gehört zu den Antiarrhythmika, wird also bei Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Amiodaron ist in fast allen pharmakologischen Parametern als einzigartig anzusehen: angefangen vom Wirkmechanismus, über die Wirksamkeit, die Kinetik bis zu den Nebenwirkungen. Kinetik und Nebenwirkungen sind nicht als besonders günstig zu beurteilen, doch nimmt man diese ungünstigen Parameter aufgrund der Wirkung in Kauf, denn Amiodaron gehört zu den wirksamsten Antiarrhythmika, die zur Verfügung stehen.

Antiarrhythmika wurden noch vor zehn Jahren eher unkritisch eingesetzt, teilweise sprach man sogar abfällig von „EKG-Kosmetik“. Amiodaron ge-

hörte aufgrund seiner schwierigen Kinetik und der möglichen gefährlichen Nebenwirkungen sicher nicht zu den beliebtesten Antiarrhythmika. Anfang der 90er Jahre wurden Studienergebnisse bekannt, die zeigten, dass Antiarrhythmika das Leben der behandelten Patienten verkürzen können, und so wurden die Indikationen für Antiarrhythmika stark eingeschränkt. Bei diesen Studien stellte sich aber auch heraus, dass Amiodaron eines der wenigen Antiarrhythmika ist, welches – bei richtiger Indikation, nämlich bestimmten lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen – eine deutlich nachweisbare Wirkung zeigt (Van Gelder et al. 1998). Da nun ein Teil der Konkurrenz von Amiodaron verschwand (viele andere Antiarrhythmika wurden seltener eingesetzt), die Wirkung von Amiodaron belegt war und man wahrscheinlich auch gelernt hatte, mit der Kinetik und den Nebenwirkungen des Medikamentes besser umzugehen, konnten die abgesetzten Mengen vermutlich so steil ansteigen.

Die Entwicklung des Preises dieses Wirkstoffs zeigt in einfacher Weise, dass Wettbewerbseffekte sich erst einstellten, nachdem die Generika als Wettbewerber auftraten. Das Fehlen von Analog-Wirkstoffen lässt eine Dämpfung des Preisauftriebs vermissen. Dass der Preis des Amiodarons sich bis zur Einführung der Generika auf so hohem Niveau halten konnte, ist angesichts der außerordentlichen Qualitäten des Wirkstoffes nicht verwunderlich.

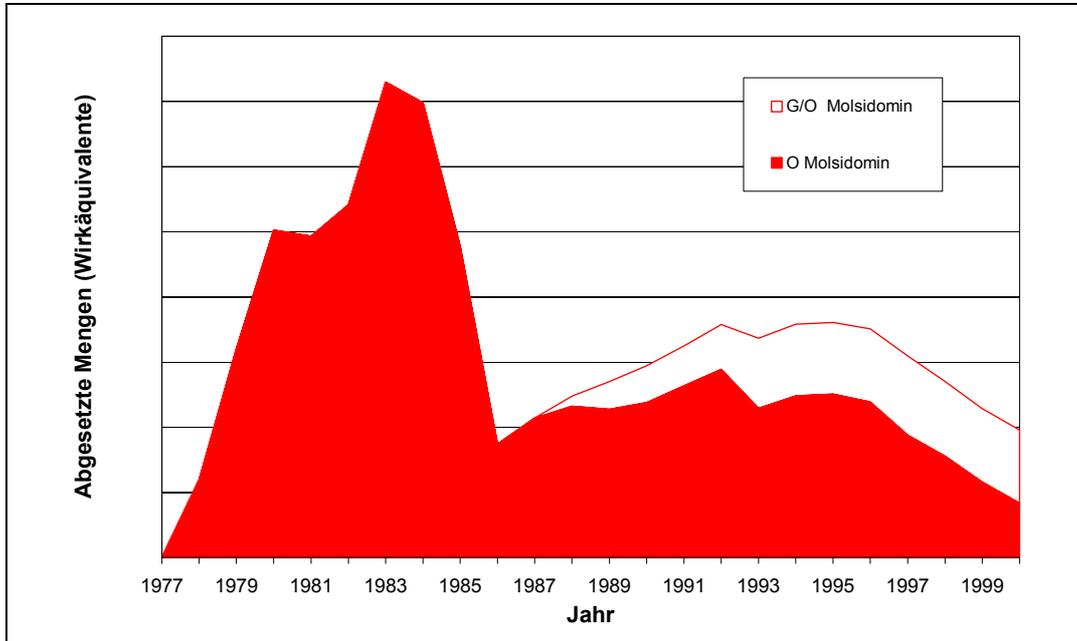
6.2.8 Molsidomin (MOL)

Auch diese Wirkstoffgruppe wurde in die Analyse einbezogen, um das Preisverhalten bei fehlendem Wettbewerb durch Analog-Wirkstoffe zu untersuchen.

6.2.8.1 Mengen

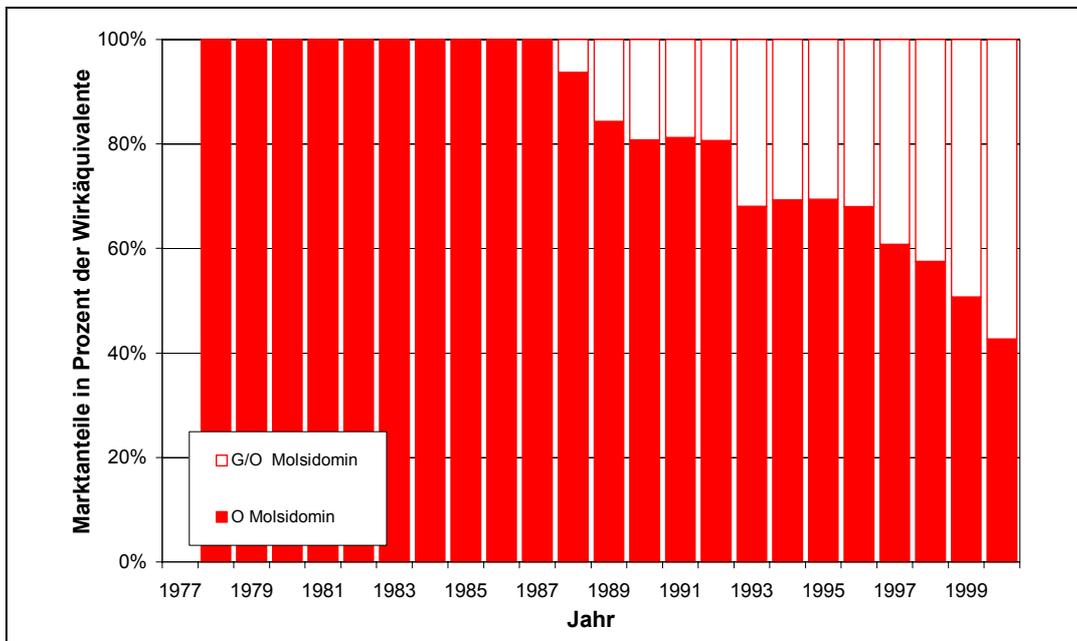
Die Mengenentwicklung stellt sich im Vergleich zu allen anderen Gruppen sehr individuell dar, wie die folgende Abbildung zeigt.

Abbildung 29: Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) beim Wirkstoff Molsidomin



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

Abbildung 30: Marktanteile des Originals und der Generika von Molsidomin

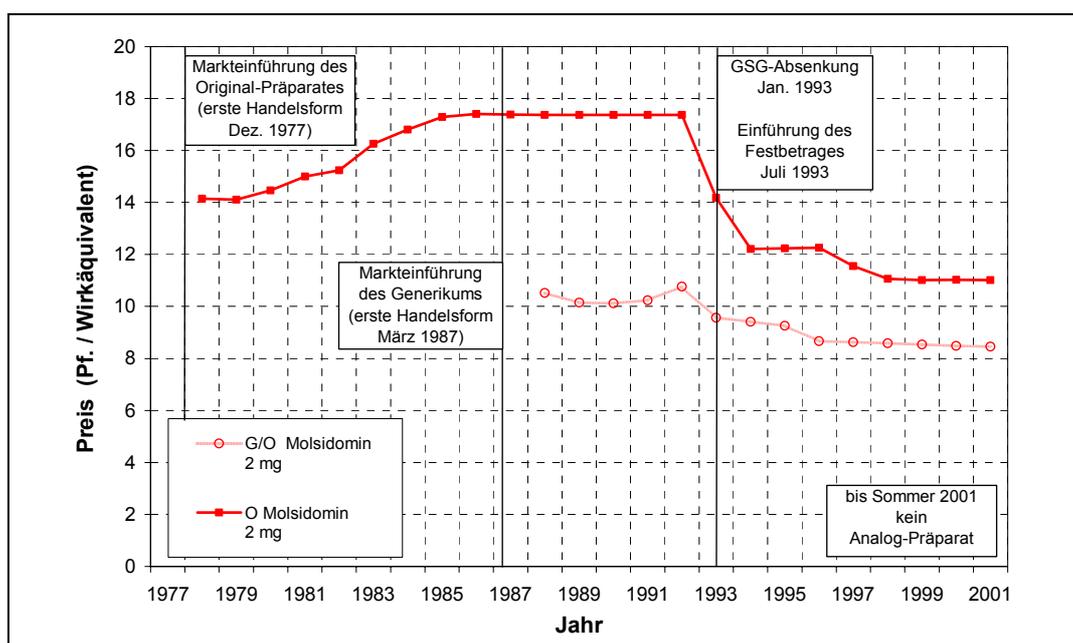


Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.8.2 Preise

Wie bei dem im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Wirkstoff Amiodaron zeigte sich auch bei Molsidomin eine „Penetration“-Strategie. Diese wurde erst durch den Markteintritt der Generika unterbrochen. Ab 1993 zeigte sich ein starker Preisrückgang, der zum Zeitpunkt der 5-prozentigen Absenkung sowie der Einführung der Festbeträge einsetzte.

Abbildung 31: Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) beim Wirkstoff Molsidomin



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.8.3 Pharmakologisch-therapeutischer Hintergrund für die Preis- und Mengenentwicklung

Die abgesetzten Mengen von Molsidomin brachen 1985 und 1986 jäh ein und haben sich nicht wieder erholen können, sodass ein einschneidendes Ereignis vermutet werden muss.

Tatsächlich stand Molsidomin seit den frühen 80er Jahren im Verdacht, möglicherweise kanzerogen zu sein. So erfolgte 1982 in Österreich eine Marktrücknahme, nachdem in einer Langzeitstudie bei Ratten eine signifikante Zahl von Nasentumoren aufgetreten war. Auch in Deutschland wurde die Gefahr der Kanzerogenität von Molsidomin diskutiert (Winkler 1996), das Präparat wurde jedoch – mit Auflagen für den Text der Gebrauchsinformation – wieder zugelassen, da die im Tierversuch oral applizierten Dosen das 200- bis 500-fache der beim Menschen verabreichten Dosen betru-

gen und bei niedrigen Dosen keine Tumore aufgetreten sein sollen (Winkler 1986). Allerdings sollte eine strenge Risiko-Nutzen-Abwägung vorgenommen werden, und der Wirkstoff sollte und soll nur eingesetzt werden, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind oder nicht vertragen werden (Scholz und Schwabe 2000).

Außerdem steht Molsidomin in direkter Konkurrenz zu den Nitraten, die für die gleiche Indikation, nämlich Angina pectoris, eingesetzt werden. Beide Wirkstoffgruppen haben letztendlich den gleichen Wirkmechanismus, bei Molsidomin tritt allerdings eine Toleranz nicht so rasch auf wie bei den Nitraten und es wirkt länger. Verbesserungen bei den Nitratzubereitungen (z. B. Nitratpflaster mit längerer Wirksamkeit) und verbesserte Kenntnisse darüber, wie mit der Nitratoleranz umzugehen ist, mögen das Molsidomin in den Hintergrund gedrängt haben.

Die Preisentwicklung trägt dem allerdings nur insofern Rechnung, als nach 1985 der bis dahin zu beobachtende kontinuierliche Preisanstieg abbrach und der Preis pro Wirkäquivalent bis zur Einführung der Festbeträge konstant blieb.

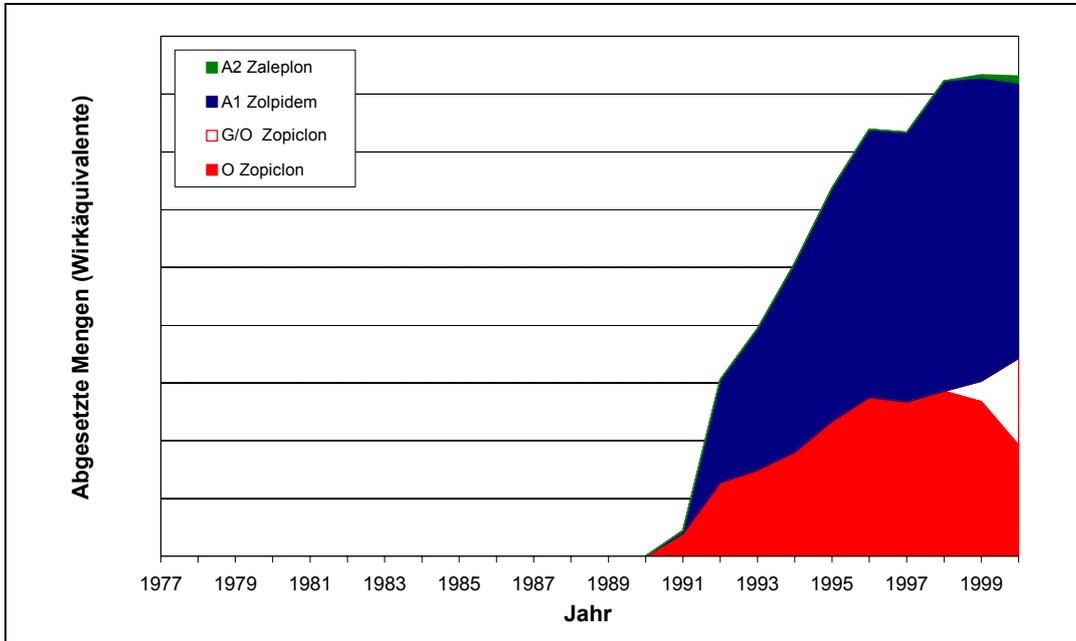
6.2.9 Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (BRA)

Die Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (BRA) haben einen ähnlichen Wirkmechanismus wie die Benzodiazepine. Nach ihrer chemischen Beschreibung fallen in diese Wirkstoffgruppe die Substanzen Zolpidem (Imidazopyridin), Zopiclon (Cyclopyrrolon) und Zaleplon (Pyrazolopyrimidin).

6.2.9.1 Mengen

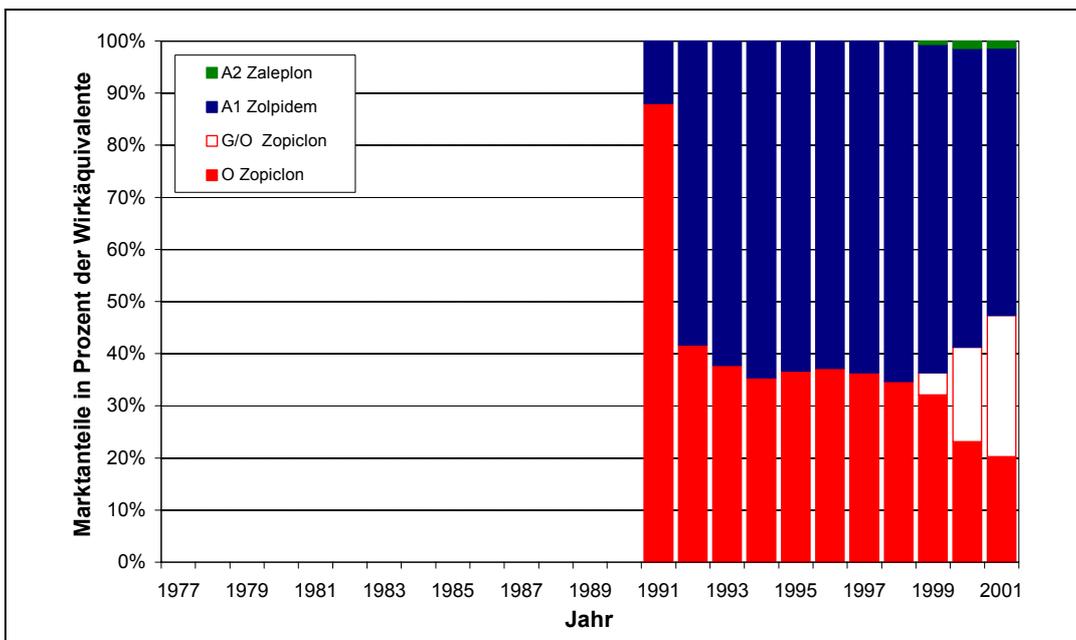
Die Entwicklung der abgesetzten Mengen verlief außergewöhnlich steil. Das mit dem Original Zopiclon fast gleichzeitig auf den Markt gebrachte Zolpidem vereinigte dabei für mehrere Jahre ca. zwei Drittel der abgesetzten Mengen auf sich. Die Generika des Originals Zopiclon beanspruchten nach drei Jahren ca. ein Viertel vom Absatz dieses Wirkstoffes, konnten aber die starke Stellung des Zolpidems nicht brechen.

Abbildung 32: Abgesetzte Wirkstoffmengen (in Wirkäquivalenten) in der Gruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

Abbildung 33: Marktanteile der einzelnen Wirkstoffe in der Gruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten

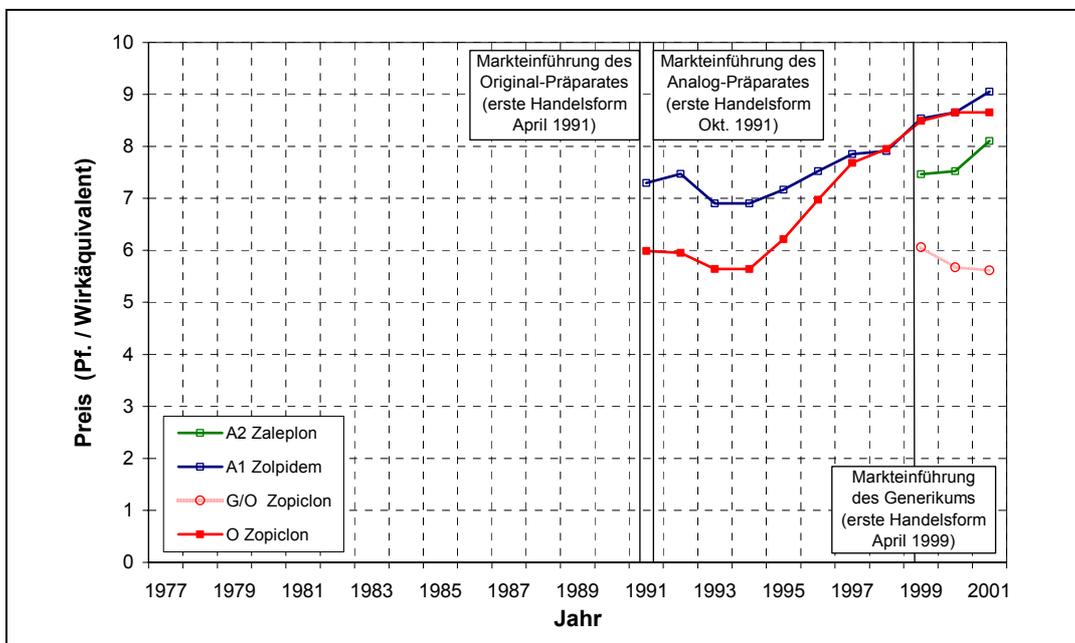


Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.9.2 Preise

Die Preisentwicklung zeigt die bereits bekannte Figur, dass der an zweiter Stelle eingeführte Wirkstoff preislich höher einstieg. Bei Ausblendung der Preisabsenkung 1993/94 setzten beide Wirkstoffe eine steigende Preistendenz fort, aber in der Weise, dass sich das zunächst preisgünstigere Zopiclon dem Preis des Zolpidems annäherte. Der zweite Analog-Wirkstoff Zaleplon stieg dann jedoch mit einem niedrigeren Preis ein, gleichzeitig mit den Generika des Zopiclons, die allerdings mit Preisen deutlich unter denen des Zaleplons in den Markt eintraten.

Abbildung 34: Preisentwicklung (in Pf. / Wirkäquivalent) in der Wirkstoffgruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten



Quelle: IGES (nach IMS-Daten)

6.2.9.3 Pharmakologisch-therapeutischer Hintergrund für die Preis- und Mengenentwicklung

Die bei Schlafstörungen eingesetzten Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (BRA) haben einen ähnlichen Wirkmechanismus wie die lange auf dem Markt befindlichen Benzodiazepine. Von diesen existieren auch genügend preisgünstige Generika. Die Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten müssen also gegenüber den Benzodiazepinen schon deutliche Vorteile aufweisen, wenn sie eine solche Mengenentwicklung verzeichnen konnten. Diese Vorteile scheint es zu geben: Möglicherweise ist die Rate unerwünschter Wirkungen bei den Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten geringer, und es wird

immer wieder diskutiert, dass bei dieser neuen Substanzgruppe die Gefahr einer Abhängigkeit geringer ist als bei den Benzodiazepinen (Scholz und Schwabe 2000).

Erstaunlich ist, dass Zolpidem als Zweitpräparat einen solchen Vorsprung gegenüber dem Original Zopiclon erreichen und seinen höheren Preis erfolgreich behaupten konnte. Anscheinend wird Zolpidem als Standard angesehen, auf den die übrigen Wirkstoffe aus der Gruppe bezogen werden (z. B. Scholz und Schwabe 2000). Zolpidem wurde allerdings im Ko-Marketing von zwei Herstellern vertrieben, was möglicherweise zu seinem größeren Bekanntheitsgrad beigetragen hat, denn aus pharmakologisch-therapeutischer Sicht gibt es kaum Unterschiede zwischen Zopiclon und Zolpidem. Der einzige relevante Unterschied liegt in der Halbwertszeit, die bei Zolpidem mit 1,5 bis 2,5 Stunden kürzer ist als die von Zopiclon (mit 3,5 bis 6 Stunden). Die Gefahr eines „Hangover“ (Müdigkeit am Tag) ist damit bei Zolpidem geringfügig niedriger.

6.2.10 Zusammenfassende Betrachtung der identifizierten Preis- und Mengeneffekte

In den vorhergehenden Abschnitten wurden an zahlreichen Stellen Preisbewegungen aufgezeigt, die als Wettbewerbseffekte interpretiert werden können. Analog-Wirkstoffe spielen hierbei eine bedeutsame Rolle. Ein wichtiges Resultat von wettbewerbsinduzierten Preisbewegungen können Minderausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung sein.

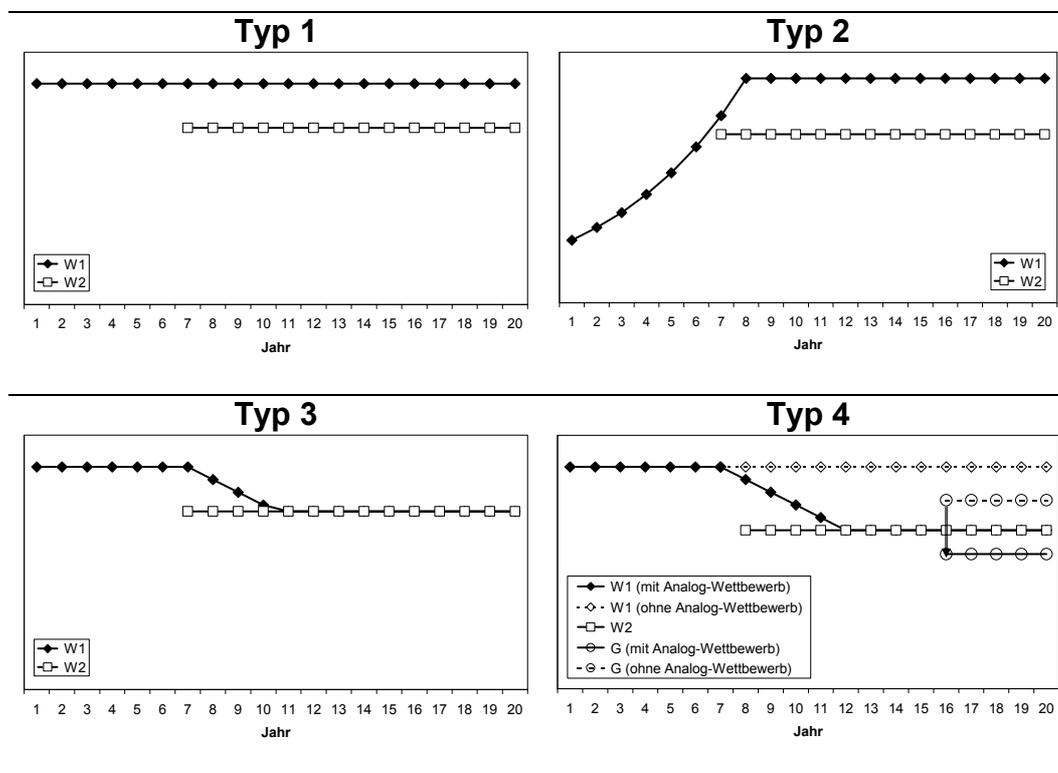
Die benannten Effekte sollen im Folgenden systematisch dargestellt werden. Darauf folgt eine Übersicht über die in den verschiedenen Wirkstoffgruppen identifizierten Effekte. Im Abschnitt 6.3 wird dann die Höhe von Effekten abgeschätzt, die in den Gruppen der Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) und der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (BRA) nachzuweisen sind.

Insgesamt konnten vier verschiedene Preis- und Mengeneffekte identifiziert werden, die als Wettbewerbs-Effekte interpretiert werden können:

1. Später eintretende Wirkstoffe betreten den Markt mit einem geringeren Preis und ziehen Marktanteile auf sich
2. Dämpfung des Preisanstiegs bei einem Original-Wirkstoff als Folge des Durchbrechens seiner Monopol-Stellung durch das Auftreten von Analog-Wirkstoffen
3. Preissenkungen bei einem Wirkstoff als Folge des Wettbewerbs mit später eintretenden, preisgünstigeren Wirkstoffen
4. Geringeres Preisniveau von Generika als Folge des vorangegangenen Preiswettkampfs zwischen patentgeschützten Wirkstoffen einer Wirkstoffgruppe

Abbildung 35 zeigt die verschiedenen Wettbewerbs-Effekte in schematisierter Weise.

Abbildung 35: Schematische Darstellung vier verschiedener Typen von Wettbewerbs-Effekten



Quelle: IGES-Darstellung

Die genannten Effekte werden im Folgenden detailliert dargestellt:

6.2.10.1 Typ 1: Später eintretende Wirkstoffe betreten den Markt mit einem geringeren Preis und ziehen Marktanteile auf sich

Durch den Markteintritt weiterer Wirkstoffe in einer Wirkstoffgruppe entsteht über die Zeit eine Preisdifferenzierung. In der Regel haben die später eintretenden Wirkstoffe einen niedrigeren Preis als ihre Vorgänger. Durch den Marktanteil, den sie erlangen, vermindert sich der Marktanteil der teureren Wirkstoffe. Unter der Prämisse, dass die auf den neuen Wirkstoff entfallende Absatzmenge auch ohne den Markteintritt des neuen Wirkstoffes verordnet worden wäre, hätten die Kostenträger ohne den Eintritt dieses neuen Wirkstoffes mehr ausgegeben.⁵²

⁵² Dieser Effekt kann in der a-Phase „rein“ auftreten, in der g-Phase kommt er nur noch partiell zum Tragen.

Dieser Effekt, dass Analog-Wirkstoffe preiswerter sind als der Original-Wirkstoff bzw. frühere Analog-Wirkstoffe (1-O; s. Tabelle 45), ist in mehreren der Wirkstoffgruppen mit Analoga zu beobachten. Eine Sonderform dieses Effekts ist das Unterbieten der Preise von Generika durch Analoga. Dieser Effekt wurde in den untersuchten Gruppen allerdings nur vorübergehend beobachtet. Eine weitere Sonderform dieses Effekts liegt vor, wenn die Generika von Analog-Wirkstoffen die Generika des Original-Wirkstoffes einer Gruppe preislich unterbieten. Dieser Effekt (1-G; s. Tabelle 45) tritt deutlich in der Gruppe der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) auf.

6.2.10.2 Typ 2: Dämpfung des Preisanstiegs bei einem Wirkstoff als Folge des Durchbrechens seiner Monopol-Stellung

Vor allem in den 70iger und 80iger Jahren ist die o-Phase, in der der Original-Wirkstoff allein am Markt ist, häufig durch kontinuierliche Preisanhebungen des Originals gekennzeichnet. Dieser Effekt zeigt sich bei den Wirkstoffgruppen ohne Analog-Wirkstoffe (Amiodaron [AMI], Molsidomin [MOL]), weil der Wettbewerb mit Analog-Wirkstoffen fehlt.

Der Markteintritt von Analog-Wirkstoffen kann diese Monopolpreis-Phase beenden und dazu führen, dass ein Korridor mit konstant bleibenden Preisen entsteht. Ohne die Analoga müsste dagegen mit weiteren Preissteigerungen des Original-Wirkstoffs gerechnet werden, der eine Monopolstellung inne hat. Der Effekt vom Typ 2 tritt in mehreren Gruppen auf und ist beispielsweise bei den H₂-Antagonisten (H2B) gut zu erkennen.

6.2.10.3 Typ 3: Preissenkungen bei einem Wirkstoff als Folge des Wettbewerbs mit später eintretenden, preisgünstigeren Wirkstoffen

Während der zuletzt genannte Effekt vom Typ 2 verhindert, dass die Ausgaben weiter ansteigen, können Preissenkungen die Ausgaben der Kostenträger mindern. Der Effekt vom Typ 3 ist in der Gruppe der ACE-Hemmer aufgetreten: Nachdem bei mittlerweile sieben Wirkstoffen mehrere preisgünstige ACE-Hemmer auf dem Markt waren, bewegten sich die Preise des Original-Wirkstoffs Captopril und des Analog-Wirkstoffs Perindopril auf das Preisniveau des günstigeren Konkurrenten Enalapril (vgl. Abschnitt 6.2.2.2). Auch bei den Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) zog der Markteintrittspreis des zweiten Analog-Wirkstoffs Pantoprazol die Preise des Original-Wirkstoffs Omeprazol und des ersten Analog-Wirkstoffs Lansoprazol auf sein niedrigeres Niveau (s. Abschnitt 6.2.3.2). In beiden Fällen fanden diese Preissenkungen vor Einführung der Generika statt. Bei ihren

späteren Preisnachlässen sahen sich die frühen Anbieter sowohl noch preisgünstigeren Analoga als auch den aufkommenden generischen Präparaten gegenüber.

6.2.10.4 Typ 4: Geringeres Preisniveau von Generika als Folge des Preiswettkampfs zwischen patentgeschützten Wirkstoffen

In den hier untersuchten neun Wirkstoffgruppen lag der Markteintrittspreis der ersten Generika (in der Regel zum Original, gelegentlich zu einem Analogon) bei 71 % des Erstanbieterpreises desselben Jahres. Dabei müssen zwei Gruppen unterschieden werden:

- a. In den Wirkstoffgruppen, in denen der Analoga-Wettbewerb deutliche Preissenkungen (wie bei den ACE-Hemmern [ACE] und Protonenpumpen-Inhibitoren [PPI]) hervorgerufen hatte, entsprach die Preisrelation von Generika zum ehemals patentierten Produkt dem genannten Durchschnitt von 71 %. Wären die Preissenkungen – bei den PPI in einer Größenordnung von 20 % – nicht erfolgt, wäre zu befürchten, dass die Generika bei 71 % des entsprechend höheren Preisniveaus in den Markt eingetreten wären.
- b. In den Wirkstoffgruppen mit Preisdämpfungen (etwa bei den H₂-Blockern [H₂B] oder den Oxycamen [OXI]) wiesen die Markteintrittspreise der ersten Generika eine größere Variation auf, allerdings mit einem ähnlichen mittleren Abstand zu ihren Erstanbietern. Der Preisanstieg bei dem ersten H₂-Blocker (Original-Wirkstoff: Cimetidin) betrug im Mittel der ersten acht Jahre 5,5 %, in der anschließenden Phase ab Markteintritt des zweiten und Preissenkung des ersten Konkurrenten bis zum Eintritt der Generika im Mittel nur noch 0,1 %. Wäre die Preisentwicklung von Cimetidin auch in diesen sechs Jahren von Steigerungen in Höhe von 5,5 % geprägt gewesen, hätte sein Preis bei Markteintritt der Generika um 38 % höher gelegen und der der Generika wäre – bei Annahme einer üblichen Relation von gut 70 % des Preises vom Original-Wirkstoff – vermutlich ebenfalls um 38 % höher ausgefallen.

6.2.10.5 Zusammenfassende Darstellung über die verschiedenen Wirkstoffgruppen

Tabelle 45 enthält eine Zusammenstellung darüber, ob die genannten Effekte vom Typ 1 bis 4 in den sieben untersuchten Wirkstoffgruppen aufgetreten sind oder nicht. Effekte, die sich nur ansatzweise zeigen, sind dabei in

Klammer gesetzt, wie etwa Preisdämpfung nach kurzen Perioden des Preisanstiegs oder niedrige Marktanteile preisgünstiger Analog-Präparate.

Es fällt auf, dass in fast allen Wirkstoffgruppen mit Analoga-Wettbewerb einer oder mehrere der ausgabensenkenden Effekte wirksam wurden. Am schwächsten sind die Effekte bei den Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (BRA) und bei den Antihistaminika (AHI), wobei besonders letztere – wie die Ausführungen in den Abschnitten 6.1.3 und 6.2.4 gezeigt haben – eher durch Innovations- als durch Preiswettbewerb charakterisiert sind.

In Bezug auf die Ausgaben der GKV sind die benannten Effekte hinsichtlich ihres Wirkmechanismus unterschiedlich zu beurteilen:

- Die Effekt-Typen 1 bis 3 senken die Ausgaben der Krankenkassen durch Einflüsse auf Mengen und Preise von *Analog- und Original-Wirkstoffen*. Sie wirken in dieser Hinsicht also in *direkter* Weise.
- Der Effekt-Typ 4 bewirkt eine Absenkung der Preise der *Generika* als Folge des Analog-Wettbewerbs und wirkt daher aus dieser Perspektive *indirekt*.

Tabelle 45: Effekte des Wettbewerbs zwischen Original- und Analog-Wirkstoffen auf die Ausgaben der GKV für Arzneimittel

| Kürzel der Gruppe | Direkte Effekte | | | Indirekte Effekte |
|-------------------|---|----------------------------------|-------------------|---|
| | 1 Substitution durch preisgünstiges Präparat | 2 Dämpfung des Preisanstieges | 3 Preissenkung | 4 Folgewirkungen auf Preise der Generika |
| SSRI | 1-O 1-G | (ja) | (ja) | – |
| ACE | ja | – | ja | Folge von Effekt 3 |
| PPI | ja | – | ja | Folge von Effekt 3 |
| AHI | ja | – | – | – |
| H2B | 1-O 1-G | ja | (ja) | Folge von Effekt 2 |
| OXI | – | ja | – | Folge von Effekt 2 |
| BRA | (ja) | – | – | – |

Quelle: IGES

Anmerkung: Ohne die Wirkstoffe AMI und MOL, weil für diese keine Analog-Wirkstoffe entwickelt wurden.

6.2.11 Historische Betrachtung von Preisbildungsstrategien

Im Folgenden wird die Frage gestellt, ob sich Einflüsse der gesundheitspolitischen Steuerungsinstrumente auf die Preisbildungsstrategien nachweisen lassen. Es wäre nämlich zu erwarten, dass die Einführung der verschiedenen Instrumente ab 1989 dazu geführt hat, dass die Ärzte ihre Verordnungsentscheidungen verstärkt unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten treffen. Ein Indiz hierfür kann sicherlich in den steigenden Verordnungen von Generika gesehen werden, die verstärkt ab 1989 zu beobachten sind.

Die Frage, welchen Effekt die verschiedenen, in Abschnitt 3.2 dargestellten Steuerungsinstrumente auf die Preisbildungsstrategien der pharmazeutischen Hersteller gehabt haben, wird anhand der Preisentwicklung der Original-Präparate untersucht. Es wird dabei unterstellt, dass Präparate mit dem in einer Wirkstoffgruppe jeweils ersten Wirkstoff in besonderer Weise

sensitiv sind für Wettbewerbs-Einflüsse, weil sie im Laufe ihrer Präsenz auf dem Markt in der Regel den Preis vorgeben.

Das Jahr 1989 wurde dabei als "Wendepunkt" gesetzt. Es wurden zwei Gruppen von Wirkstoffgruppen gebildet, je nachdem ob der Original-Wirkstoff in dieser Gruppe vor oder nach diesem Jahr erstmals auf den Markt gebracht worden ist:

- Die erste Gruppe besteht aus den Original-Wirkstoffen von allen sieben Wirkstoffgruppen, die vor 1989 auf den Markt kamen und der quantifizierenden Beschreibung von Preis- und Absatzentwicklung zu Grunde liegen (s. Abschnitt 6.2): ACE-Hemmer, Amiodaron, Antihistaminika, H₂-Antagonisten, Molsidomin, Oxicame und Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren.
- Grundlage für die Bildung der zweiten Gruppe waren alle zwischen dem 1.1.1989 und dem 31.12.2000 neu gegründeten Gruppen (n=40; s. Abschnitt 5.1). Aus den Original-Wirkstoffen der Gruppen, die ohne Generika waren, wurde eine 10-prozentige Stichprobe gezogen: Losartan, Lovastatin, Ondansetron und Sumatriptan.

Die Preise beider Gruppen von Arzneimitteln wurden in einem vereinfachten Verfahren gewonnen, indem jeweils nur der Preis der von einem Arzneimittel am häufigsten abgesetzten Packung gewertet wurde.⁵³

Die dergestalt ermittelten Preise wurden in beiden Gruppen jeweils auf den Preis des Anfangsjahres bezogen und in Prozent ausgedrückt. Eine Deflationierung wurde nicht vorgenommen. Anschließend wurden diese Werte in beiden Gruppen jeweils arithmetisch gemittelt, wobei die verschiedenen Arzneimittel mit dem gleichen Gewicht eingingen.

Die Abbildung 36 stellt die gemittelten Preiskurven dar unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Wirkstoffe der ersten Gruppe im Median im Jahre 1981 auf den Markt traten, und bei der zweiten das gemittelte Markteintrittsjahr 1992 war:

- Bei Arzneimitteln, die vor 1989 auf den Markt kamen, wurde der Preis des Original-Wirkstoffe während der zehn Jahre, die auf die Einführung folgten, kontinuierlich gesteigert, um dann – vor allem unter der Wirkung von Festbeträgen und dem durch die Generika

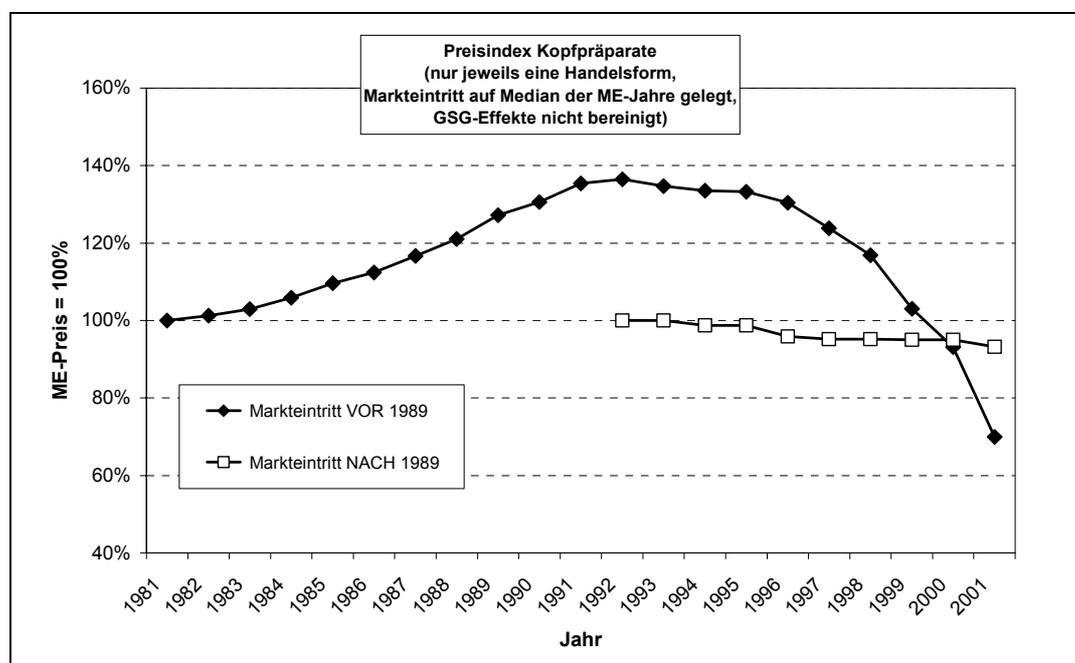
⁵³ Es kann jedoch gezeigt werden, dass dieses Verfahren für diesen Zweck zu weitgehend identischen Ergebnissen führt wie die umfassende Berücksichtigung aller verschiedenen Handelsformen.

forcierten Wettbewerb – zunächst langsam und anschließend stärker zu fallen.

- Bei Arzneimitteln, die ab 1989 auf den Markt kamen, zeigt der Preis in den Jahren, für die Werte berechnet werden konnten, keinerlei Aufwärtsbewegung, aber auch keinen anhaltenden Abwärtstrend. Es ist zu beachten, dass es sich nur um eine kleine Stichprobe handelt, die möglicherweise nicht alle Preisbildungsstrategien in den nach 1989 gegründeten Wirkstoffgruppen abbildet.

Die Vermutung, dass in den beiden "Epochen" unterschiedliche Preisbildungsstrategien vorherrschen, wird dadurch untermauert. Es kann davon ausgegangen werden, dass bis in die 80er Jahre hinein eine Preisbildung vorherrschend war, die durch ein "Herantasten" an den maximalen Preis und damit offensichtlich durch jährliche Preiserhöhungen gekennzeichnet war. Diese Strategie wurde auch in dem Zeitraum des fünften bis zehnten Jahres nach der Einführung beibehalten, in dem vermehrt Analoga eingeführt werden (s. Abbildung 36).

Abbildung 36: Gemittelte relative Preiskurven für zwei Gruppen von Original-Wirkstoffen



Quelle: IMS, IGES-Berechnungen

Von dieser Strategie wurde in den 90er Jahren Abstand genommen, vermutlich weil die negativen Effekte von Preiserhöhungen gescheut wurden in einem gesundheitspolitischen Umfeld, das durch Knappheit und Sparmaßnahmen gekennzeichnet war. Der Preis wurde zu einem Wettbewerbsfaktor ersten Ranges.

Dieses Ergebnis hat darüber hinaus eine wichtige Bedeutung für die Ermittlung der volkswirtschaftlichen Effekte, die aus dem durch Analoga generierten Wettbewerb folgen. Es ist anzunehmen, dass dessen wirtschaftliche Effekte in den 80er Jahren und davor vom Ausmaß her geringer ausfielen. Es ist auch intuitiv verständlich, dass die pharmazeutischen Hersteller in einer Zeit, in der weder Ärzte noch Patienten bedeutsamen Steuerungsimpulsen unterworfen waren, keinem Druck zur Reduzierung von Preisen ausgesetzt waren, wie er aus den 90er Jahren bekannt ist.

Vermutlich haben diese Entwicklungen auch dazu geführt, dass die Hersteller in den 90er Jahren mehr Aufwand betrieben haben als früher, den "optimalen" Preis bereits bei der Einführung eines Wirkstoffes richtig zu schätzen. Entsprechende Methoden (z. B. die Conjoint Analysis, Simulationsverfahren) haben seither stark an Bedeutung gewonnen.

Letztlich war diese Betrachtung aber ausschlaggebend für die methodische Entscheidung, die längsschnittliche Betrachtung der volkswirtschaftlichen Effekte in Abschnitt 6.3 nur für Wirkstoffgruppen durchzuführen, die ab 1989 auf den Markt gekommen sind. Nur für diese Gruppen gilt, dass der Preiswettbewerb durch Analoga und der nachfolgende Preiswettbewerb durch Generika unter denselben gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen statt findet. Bei älteren Wirkstoffgruppen ist davon auszugehen, dass der Wettbewerb durch Analoga unter weniger strengen Bedingungen stattfand, und dass Einsparungen möglicherweise nicht in dem Ausmaß erzielt wurden, wie dies seit 1989 der Fall ist.

6.3 Ermittlung von Effekten des Wettbewerbs durch Analoga auf die GKV-Ausgaben für Arzneimittel

Die dieser Studie zugrunde liegende Frage nach der Rolle der Analog-Wirkstoffe im deutschen Arzneimittelmarkt soll in diesem Abschnitt auch hinsichtlich ihrer Effekte auf die Ausgaben der GKV beantwortet werden. Wie bereits einleitend referiert, wird in der gesundheitspolitischen Diskussion darauf hingewiesen, dass es durch den Einsatz von Analog-Wirkstoffen zu Mehrausgaben für die gesetzlichen Krankenkassen kommt. Die ausgabenentlastende Wirkung der Generika könne sich *nicht* optimal entfalten, weil ein Teil der Verordnungen in dieser Wirkstoffgruppe auf die preislich wesentlich höher angesiedelten, nicht durch Festbeträge gebundenen Analoga entfiele.

Dieser Argumentation liegt die Annahme zugrunde, dass alle Wirkstoffe innerhalb einer Wirkstoffgruppe untereinander frei austauschbar seien. In den Abschnitten 6.1 und 6.2 wurde bereits gezeigt, dass diese Annahme an zahlreichen Punkten weder vereinbar ist mit dem pharmakologische Wissen noch mit der Praxis des Verordnens. Zur Ermittlung der Effekte auf die Ausgaben der Krankenkassen, wie sie im Folgenden durchgeführt wird, ist es jedoch erforderlich, eine Substituierbarkeit der Wirkstoffe einer Wirkstoffgruppe als gegeben vorauszusetzen.

Das Ziel der folgenden Analyse besteht darin, *alle* Effekte des Analog-Wettbewerbs auf die Ausgaben der Krankenkassen *über die gesamte Lebensdauer einer Wirkstoffgruppe* hinweg zu analysieren und zu bilanzieren. Hierzu zählen auf der einen Seite

- *Minderausgaben* der Krankenkassen durch die oben benannten Effekt-Typen 1 bis 3. Andererseits sind
- *Mehrausgaben* der Krankenkassen in Ansatz zu bringen, die dadurch entstehen, dass potenzielle Einsparungen deshalb nicht erzielt werden, weil ein Teil der Verordnungen nicht auf die preisgünstigeren Generika, sondern auf die höherpreisigen Analog-Präparate entfällt. Die auf diese Weise *nicht erzielten Einsparungen* müssen allerdings um jene Ausgabenanteile reduziert werden, die dadurch zustande kommen, dass die Generika-Preise als Folge des Analog-Wettbewerbs gesenkt werden (Effekt-Typ 4).

Auf der Basis der Ergebnisse von Abschnitt 6.2.11 wurden für diesen Teil der Analyse nur Wirkstoffgruppen ausgewählt, die seit dem 1.1.1989 auf den Markt gekommen sind. Nur diese Wirkstoffgruppen waren in ihrem

gesamten bisher überschaubaren Produktlebenszyklus aus den bereits genannten Gründen wesentlich härteren Wettbewerbsbedingungen ausgesetzt. Dies trifft – wie in Abschnitt 5 dargelegt – nur für folgende Wirkstoffgruppen zu:

- Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) und
- Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (BRA).

Generell folgen alle weiteren Berechnungen und Simulationen der Fragestellung, welches Szenario sich in diesen beiden Wirkstoffgruppen ohne die Analog-Wirkstoffe entwickelt hätte.

6.3.1 Methodische Vorbemerkungen

In den folgenden Abschnitten wird zunächst erläutert, wie die Minderausgaben ermittelt werden, die durch den Analog-Wettbewerb entstehen. Im Anschluss daran wird das methodische Vorgehen vorgestellt, das bei der Ermittlung der Mehrausgaben bzw. der nicht erzielten Einsparungen angewendet wurde.

6.3.1.1 Ermittlung der Minderausgaben

Wie in Abschnitt 6.2.3 und 6.2.10 zu sehen war, traten bei den PPI zwei ausgabenmindernde Effekte auf: Substitution hochpreisiger Original- bzw. Analog-Wirkstoffe durch preisgünstigere Analog-Präparate (Typ-1-Effekt) und Preissenkungen aufgrund des Analog-Wettbewerbs (Typ-3-Effekt). Bei den Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (BRA) trat der Effekt vom Typ 1 in eher geringem Umfang auf. Einsparungen vom Typ-2-Effekt kamen bei beiden betrachteten Wirkstoffgruppen nicht vor.

Die Rechengänge zur Quantifizierung dieser Minderausgaben sollen klären, in welcher Höhe Ausgaben für Wirkstoffe aus den untersuchten Gruppen entstanden wären, wenn es keine Analog-Wirkstoffe gegeben hätte.

Effekte vom Typ 1

Der Rechengang zum Typ-1-Effekt simuliert eine Situation, in der es keine *preisgünstigeren* Analoga gibt: Die Absatzmengen eines jeden tatsächlich auf den Markt gekommenen preisgünstigeren Analog-Präparates werden dabei durch die Absätze der jeweils anderen, höherpreisigen Präparate ersetzt (Original, hochpreisigere Analoga bzw. – in seltenen Fällen – Generika, deren Preis höher ist als der des Analogons).

Die so simulierte Substitution des Absatzes eines preisgünstigen Analogons durch die höherpreisigen Produkte verteilt sich gemäß der Marktanteile dieser höherpreisigen Produkte.

Diese Substitution wird nur innerhalb der jeweiligen Wirkstoffgruppe und innerhalb der betreffenden Handelsformen vorgenommen.⁵⁴ Das methodische Vorgehen bei der Ermittlung nicht erzielter Minderausgaben, die durch wachsende Marktanteile von Analog-Wirkstoffen zu Lasten von Generika entstehen, wird im folgenden Abschnitt 6.3.1.2 beschrieben.

Effekte vom Typ 3

Beim Rechengang zum Effekt-Typ 3 wird das Ausbleiben der Preisnachlässe simuliert, das durch einen fehlenden Wettbewerb zwischen dem Original-Wirkstoff und Analoga bzw. unter den Analoga bedingt ist: In der Simulation wird davon ausgegangen, dass die Preise – durch den entfallenden Wettbewerb – konstant geblieben wären.⁵⁵

6.3.1.2 Ermittlung der Mehrausgaben bzw. der nicht erzielten Einsparungen

In der Simulation wird die gesamte Absatzmenge der Analoga in einer Arzneimittelgruppe durch ein preisgünstiges generisches Produkt aus dieser Arzneimittelgruppe ersetzt. Der auf diese Weise simulierte Umsatz wird dann dem tatsächlichen Umsatz gegenübergestellt.

Um schon erreichte Minderausgaben und weitere Einsparpotenziale vergleichen zu können, müssen die Effekte

- für dieselbe Abgrenzung einer Gruppe von Arzneimitteln vorgenommen werden, d. h., es muss bspw. dieselbe Gruppe von Wirkstoffen und dieselbe Gruppe von Handelsformen betrachtet werden, und die Effekte müssen
- auf demselben Preisniveau (entweder Hersteller- oder Apothekenabgabepreise) berechnet werden.

⁵⁴ In jedem Jahr und jeder Gruppe von Handelsformen wird das Ersetzen gemäß der Marktanteile aller anderen Produkte (an dieser Gruppe von Handelsformen in diesem Jahr) vorgenommen.

⁵⁵ Mögliche Effekte, die eine unterbliebene Preisreaktion auf die Mengenentwicklungen von hoch- und niedrigpreisigen Präparaten gehabt hätte, müssen nicht simuliert werden: Wenn ein Szenario mit „Hochpreispolitik“ beispielsweise des Original-Präparates zu höheren Marktanteilen der preisgünstigen Analog-Präparate führen würde, würden Minderausgaben in derselben Höhe entstehen; sie müssten in einem derartigen Szenario lediglich unter Effekt 1 anstelle von Effekt 3 verbucht werden.

Die Berechnungen von Einsparpotenzialen werden auf der Ebene der Herstellerabgabepreise vorgenommen, da die Umrechnung auf Apothekenabgabepreise auf periodisch wechselnden Umrechnungsfaktoren basiert (Änderungen in den AM-Preisverordnungen, Mehrwertsteuererhöhung usw.) und geben die Größenordnungen von Mehr- oder Minderausgaben durch die einzelnen Effekte in Prozent des Gesamtumsatzes einer Wirkstoffgruppe an.

Es wird im Prinzip der von Schwabe (2001) beschriebene Rechengang nachgebildet, allerdings mit folgenden Präzisierungen:

- Die Simulation wird für jedes Jahr und jede Handelsformgruppe getrennt vorgenommen.⁵⁶
- Das substituierende Generikum wird in jedem Jahr und für jede einzelne Handelsformgruppe (Darreichungsform, Wirkstärke) separat bestimmt. Das jeweilige substituierende Generikum muss einen am Markt wahrnehmbaren⁵⁷ Mindestabsatz aufweisen.

Mit dieser Methodik sind auch gewisse Abweichungen von den Ergebnissen des Arzneiverordnungs-Reports zu erwarten: Während der Arzneiverordnungs-Report ab der Ausgabe 2001 die Substitution eines Wirkstoffs durch seine *wirkstoffgleichen* Generika unter Berücksichtigung von Darreichungsform und Wirkstärke simuliert, scheinen diese für die Anwendung wichtigen Parameter bei der Substitution *zwischen* Wirkstoffen nicht immer beachtet worden zu sein. Ein derartiges Vorgehen kann bei bestimmten Arzneimittelgruppen zu künstlich überhöhten rechnerischen Einsparpotenzialen führen.

Effekte vom Typ 4

Der Analog-Wettbewerb wirkt sich in indirekter Weise über zwei direkte Effekte dämpfend auf den Einstiegspreis und die Preisentwicklung der späteren Generika aus:

⁵⁶ Seit dem Arzneiverordnungs-Report 2001 folgt *Schwabe* diesem Schema bei der Simulation der Substitution von Original-Wirkstoffen durch Generika (siehe Schwabe 2001, S. 732). Bei der Simulation der Substitution von Analog-Wirkstoffen durch Generika wird anscheinend nicht immer so vorgegangen (vgl. Schwabe 2001, S. 739 ff.).

⁵⁷ Als „wahrnehmbar“ soll hier ein Produkt aus einer Gruppe von Handelsformen bezeichnet werden, das in diesem Jahr insgesamt mindestens 50.000 Packungen abgesetzt hat. In älteren Jahrgängen des Arzneiverordnungs-Reports waren auch höhere Schwellenwerte angesetzt; ein Bezug dieser Regel zu Darreichungsform bzw. Wirkstärke ist aus dem Arzneiverordnungs-Report nicht zu ersehen.

- Der Effekt-Typ 2 verhindert ein weiteres Ansteigen der Preise der sich im Wettbewerb befindenden Original- und Analog-Wirkstoffe.
- Der Effekt-Typ 3 senkt die Preise des Original-Wirkstoffs und teurerer Analog-Wirkstoffe durch das Auftreten preisgünstigerer Analog-Wirkstoffe.

Hinsichtlich des Ausmaßes der Preisdämpfung vom Effekt-Typ 4 wird davon ausgegangen, dass sie proportional zur Preisdifferenz ist, die durch die genannten Effekte vom Typ 2 und 3 verursacht wird. Wenn z. B. ein Analogon bewirkt hat, dass der Preis des Original-Wirkstoffs um 20 % gesenkt wurde, wird angenommen, dass der Einstiegspreis des Generikums zum Original-Wirkstoff ebenfalls um 20 % niedriger liegt. In der Simulation würde also für das genannte Beispiel der Preis des Generikums um 20 % höher angesetzt.

6.3.2 Ergebnisse

6.3.2.1 Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI)

Bei den Protonenpumpen-Inhibitoren wurden vier Gruppen von Handelsformen (HF) unterschieden. Bei allen Gruppen von Handelsformen sind Analog-Präparate vertreten (ein bis vier Analoga), in zwei Handelsform-Gruppen gibt es Generika zu Omeprazol. Die HF-Gruppen und ihre Bedeutung sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 auf den Seiten 42 bzw. 42 beschrieben. Die Wettbewerbs-Effekte werden im Folgenden dargestellt.

Minderausgaben

Minderausgaben entstehen in den folgenden Handelsform-Gruppen:

- In der HF-Gruppe 1 (orale Darreichungsformen in hoher Dosierung) war der Original-Wirkstoff Omeprazol sieben Jahre außer Konkurrenz, es fand lediglich einmal eine geringe Preissenkung statt.
- Die vom Volumen wichtigste HF-Gruppe ist die Gruppe 2, die alle Tabletten bzw. Kapseln in mittlerer Dosierung umfasst. Der Original-Wirkstoff erhielt nach vier Jahren Konkurrenz, in Abständen von ein bzw. vier weiteren Jahren kamen weitere Analoga hinzu, gefolgt von Generika und dem bisher letzten Analogon in einjährigen Abständen. Bei diesen Handelsformen sind Preisunterbietungen und

Preisanpassungen nach unten zu beobachten. Dieses wettwerbsintensive Marktsegment ist in Abschnitt 6.2.3.2 ausführlich dargestellt.

- In der HF-Gruppe 3 (orale Darreichungsformen in niedriger Dosierung) herrschte etwas weniger Wettbewerb, es war nur eine Preisunterbietung zu beobachten und Preisanpassungen fielen schwächer aus als in HF-Gruppe 2.
- Die Konkurrenz ist bei den Darreichungsformen zur intravenösen Applikation (HF 4) am geringsten: Omeprazol und – später – Pantoprazol nahmen mit Ausnahme der Vorgaben des Gesundheitsstrukturgesetzes keine Preisanpassungen vor.

Folgende Wettbewerbs-Effekte (siehe Abschnitt 6.2.10) sind im einzelnen in der Gruppe der Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) zu beobachten:

1. Effekt-Typ 1:
Verschiebung von Marktanteilen zu den (später eintretenden) preisgünstigeren Wirkstoffen findet in den HF-Gruppen 1 und 2 sowie – in geringem Umfang – in HF-Gruppe 3 statt.
2. Effekt-Typ 2:
Ein Preisanstieg zeigte sich in dieser Wirkstoffgruppe nicht, weshalb Effekte vom Typ 2 (Dämpfung des Preisanstiegs) in *keiner* Handelsform-Gruppe zu beobachten sind.
3. Effekt-Typ 3:
Preissenkungen durch Wettbewerb mit später eintretenden, preisgünstigeren Wirkstoffen sind in den HF-Gruppen 2 und 3 festzustellen.
4. Effekt-Typ 4:
Generika traten in der HF-Gruppe 2 auf, in der auch *direkte* Effekte vom Typ 3 festzustellen sind. Daraus folgt, dass ein *indirekter* Effekt vom Typ 4 vorliegt.

Die Ergebnisse für die HF-Gruppen mit relativ geringem Wettbewerb (Gruppen 1 und 4) belegen die der Simulationsrechnung zugrunde gelegte Annahme für den Effekt vom Typ 3: Ohne Wettbewerb durch Analog-Wirkstoffe bleiben die Preise des Original-Wirkstoffs konstant.

Den größten Hebel auf die Minderausgaben hatten die Preissenkungen bei den Handelsformen vom Typ 2 ab dem Jahr 1995. Insgesamt ergeben sich

Ausgabenminderungen, die in den einzelnen Jahren von 1,1 % bis zu 13,9 % variieren. Die bisher realisierten Minderausgaben belaufen sich auf über 320 Mio. DM (in Herstellerabgabepreisen). Die Ergebnisse sind für die Jahre ab 1989, also dem Markteintritt der Protonenpumpen-Inhibitoren, in Tabelle 46 zusammengestellt.

Mehrausgaben bzw. nicht realisierte Einsparungen

Einsparpotenziale im Sinne von Abschnitt 6.3.1.2 sind in zwei von vier HF-Gruppen gegeben: Ab dem Jahr 1999 gibt es Generika in der wettbewerbsintensiven Handelsformgruppe 2, ab 2001 auch in der Gruppe 1. In diesen HF-Gruppen ist zu erwarten, dass durch unterbliebene Verordnung von Generika Einsparungen nicht realisiert worden sind.

Nach der im Abschnitt 6.3.1.2 beschriebenen Methodik ergeben sich in der Wirkstoffgruppe der PPI Einsparpotenziale zwischen 3,5 % und 4,9 % des Umsatzes. Die bisher nicht realisierten Einsparmöglichkeiten summieren sich zu gut 85 Mio. DM (in Herstellerabgabepreisen – siehe Tabelle 46).

Bilanzierung

In Tabelle 46 sind die berichteten Effekte für die einzelnen Jahre des bisherigen Produktlebenszyklus der PPI dargestellt. Die monetären Angaben basieren auf den Preisen in den jeweiligen Jahren und sind als Herstellerabgabe-Preise zu verstehen.

Die Gegenüberstellung der bisher erzielten Minderausgaben mit den Mehrausgaben bzw. nicht realisierte Einsparungen ergibt einen Saldo von ca. +240 Mio. DM (in Herstellerabgabe-Preisen). Eine Umrechnung in Kosten für die gesetzlichen Krankenversicherung hat Aufschläge von Großhandel und Apotheken sowie den jeweiligen Mehrwertsteuersatz zu berücksichtigen. Als Faustregel kann für den untersuchten Zeitraum ein Aufschlag von 70 % angenommen werden.

Das so berechnete Volumen beträgt etwas mehr als 400 Mio. DM. Es kann daher gefolgert werden, dass der Analog-Wettbewerb in der Gruppe der PPI den Krankenkassen bisher Einsparungen in Höhe dieser Summe von mehr als 400 Mio. DM eingetragen hat.⁵⁸

⁵⁸ Die nach unseren Berechnungen ermittelten Einsparpotenziale werden im Folgenden mit denen aus dem Arzneiverordnungsreport 2001 (Schwabe 2001) verglichen.

Tabelle 46: Minderausgaben und entgangene Minderausgaben (Mehrausgaben) in der Wirkstoffgruppe der Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI)

| Jahr | Minderausgaben | | Mehrausgaben bzw. nicht realisierte Einsparungen | |
|--------------------|----------------|-----------|--|-----------|
| | in Prozent* | Mio. DM** | in Prozent* | Mio. DM** |
| 1989 | – | – | – | – |
| 1990 | – | – | – | – |
| 1991 | – | – | – | – |
| 1992 | – | – | – | – |
| 1993 | – | – | – | – |
| 1994 | 1,1% | 2,6 | – | – |
| 1995 | 13,9% | 39,4 | – | – |
| 1996 | 12,2% | 45,3 | – | – |
| 1997 | 10,8% | 49,1 | – | – |
| 1998 | 9,8% | 59,1 | – | – |
| 1999 | 6,6% | 46,4 | 3,5% | 24,5 |
| 2000 | 5,7% | 45,9 | 4,7% | 38,1 |
| 2001*** | 8,5% | 39,6 | 4,9% | 23,0 |
| Zwischen- summe | | 327,4 | | 85,6 |

Quelle: IGES

* Prozent des Wirkstoffgruppen-Umsatzes insgesamt

** Herstellerabgabepreise

*** Volumen für Januar bis Juni 2001

Das Einsparpotenzial schätzen wir für das Jahr 2000 auf 7,4 % des Gesamtumsatzes der Wirkstoffgruppe der Protonenpumpen-Inhibitoren; auf dem Preisniveau der Herstellerabgabe entspricht dies 59,7 Mio. DM (ohne MwSt.). *Schwabe* berechnet ein entsprechendes Potenzial auf Apothekenabgabepreisen und muss daher auf einen höheren Betrag kommen; tatsächlich gibt er im Arzneiverordnungs-Report 2001 ein Einsparpotenzial von 195,0 Mio. DM an, sodass der Unterschied zu unserer Berechnung erheblich über die Aufschläge (Großhandel, Apotheke, Mehrwertsteuer) hinaus geht.

Der Rechengang ist recht gut nachvollziehbar (*Schwabe* 2001, S. 743): Aus den definierten Tagesdosen (DDD) der Analog-Präparate insgesamt und dem Tagsdosispreis eines preisgünstigen Omeprazol-Generikums wird der simulatorische Umsatz berechnet und dem Ist-Umsatz gegenübergestellt. Dieser Rechengang ignoriert allerdings die Variation in Darreichungsformen und Wirkstärken. Würde man die Analog-Präparate mit geringer Wirkstärke (wirkäquivalent 10 mg Omeprazol) durch 20 mg-äquivalente Generika ersetzen, würde man allein dadurch das Einsparpotenzial von geschätzten 60 auf rund 100 Mio. DM (in Herstellerabgabepreisen) erhöhen. Dazu wäre es aber erforderlich, höher dosierte Generika-Kapseln bzw. magensaftresistente Filtabletten zu zerteilen, was jedoch ihre Wirkung beeinträchtigen würde.

6.3.2.2 Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (BRA)

In dieser Wirkstoffgruppe unterscheiden wir zwei Gruppen von Handelsformen, nämlich orale Darreichungsformen (Kapseln und Tabletten), die äquivalent 5 mg (HF-Gruppe 1) bzw. 10 mg (HF-Gruppe 2) des 2. Analog-Wirkstoffs Zaleplon sind (s. Tabelle 2).

Der Wettbewerb ist in der HF-Gruppe 2 mittlerweile voll ausgeprägt: Hier gibt es den Original-Wirkstoff, zwei Analoga und zwölf Generika des Original-Wirkstoffs (Stand vom Juni 2001⁵⁹), die HF-Gruppe 1 steht erst seit Einführung des zweiten Analog-Wirkstoffs (Zaleplon) und der ersten Generika des Originals zur Verfügung (beides ab 1999).

In der HF-Gruppe 1 findet der Preiswettbewerb in geringem Umfang zwischen den Generika-Anbietern statt, die Preispolitik des Analog-Anbieters beschränkte sich bisher auf Preiserhöhungen. Minderausgaben durch einen Analoga-Wettbewerb können bisher nicht festgestellt werden. Einsparpotenziale entfallen in der HF-Gruppe 1, da bisher kein nennenswerter Absatz von Generika stattgefunden hat.

In der HF-Gruppe 2 begann der Preiswettbewerb erst im Jahr 1999: Es kam zur Preisunterbietung sowohl durch das zweite Analogon Zaleplon, als auch durch die in den Markt eingetretenen Generika des Original-Wirkstoffs Zopiclon. Minderausgaben sind allerdings nur in sehr geringem Umfang feststellbar, u. a. deshalb, weil das zweite, vergleichsweise preisgünstige Analogon Zaleplon bisher nur einen kleinen Marktanteil erlangte.

In der Wirkstoffgruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten werden derzeit mögliche Einsparungen in Höhe von 15 bis 20 % des Gesamtumsatzes dieser Wirkstoffgruppe nicht realisiert (vgl. Tabelle 47).

In der Wirkstoffgruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten sind also die Minderausgaben gegenüber den Einsparpotenzialen vernachlässigbar. Es muss sicher berücksichtigt werden, dass in dieser Wirkstoffgruppe der erste Analog-Wirkstoff Zolpidem bereits sechs Monate nach dem Original-Wirkstoff den Markt betrat und ein Wettbewerb mit dem Original-Wirkstoff nur insofern zu beobachten war, dass dieser – bezüglich der Marktanteile – vom Zolpidem „überholt“ worden ist (s. Abschnitt 6.2.9).

⁵⁹ Seitdem sind mindestens vier weitere Generika zum Original und einige zum ersten Analogon, Zolpidem, hinzugekommen.

Tabelle 47: Minderausgaben und entgangene Minderausgaben (Mehrausgaben) bei Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (BRA)

| Jahr | Minderausgaben | | Mehrausgaben bzw. nicht realisierte Einsparungen | |
|--------------------|----------------|-----------|--|-----------|
| | in Prozent* | Mio. DM** | in Prozent* | Mio. DM** |
| 1991 | – | – | – | – |
| 1992 | – | – | – | – |
| 1993 | – | – | – | – |
| 1994 | – | – | – | – |
| 1995 | – | – | – | – |
| 1996 | – | – | – | – |
| 1997 | – | – | – | – |
| 1998 | – | – | – | – |
| 1999 | 0,1% | 0,1 | 15,1% | 11,6 |
| 2000 | 0,1% | 0,1 | 20,2% | 15,4 |
| 2001*** | 0,1% | 0,0 | 20,0% | 8,4 |
| Zwischen- summe | | 0,2 | | 35,4 |

Quelle: IGES

* Prozent des Wirkstoffgruppen-Umsatzes insgesamt

** Herstellerabgabepreise

*** Volumen für Januar bis Juni 2001

7 Zusammenfassung der Studienergebnisse

7.1 Ausgangspunkt und Ziel der Untersuchung

1. Die Erstattung der Kosten von Analog-Präparaten durch die gesetzliche Krankenversicherung ist seit Jahren Gegenstand der Kritik. Es wird beklagt, dass für Analog-Wirkstoffe aufgrund ihres Patentschutzes höhere Preise verlangt und demzufolge Einsparungen durch preisgünstigere Generika nicht realisiert werden. Vielfach hätten Analog-Wirkstoffe keinen oder nur einen geringen zusätzlichen medizinischen Nutzen.

2. Die vorliegende Studie hat die Aufgabe, die Bedeutung von Analog-Wirkstoffen im Rahmen der Arzneimittelversorgung in Deutschland zu beleuchten. Insbesondere sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

- a) Welche quantitative Bedeutung haben Analog-Wirkstoffe in Deutschland?
- b) Entstehen Analog-Wirkstoffe überwiegend durch nachahmende Forschung oder durch Parallelforschung?
- c) Inwiefern sind innerhalb von Wirkstoffgruppen qualitative Unterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffen festzustellen?
- d) Welche Elemente von Preiswettbewerb zwischen Analog- und Original-Wirkstoffen sind erkennbar und welche Anzeichen für Effekte qualitativer Wettbewerbs-Parameter lassen sich finden?
- e) Welche Ausgabeneffekte des Wettbewerbs lassen sich vor und nach der Markteinführung von Generika feststellen und wie ist ihre Bilanz über die beobachtbare Laufzeit von Wirkstoffgruppen?

7.2 Gesundheitspolitische Rahmenbedingungen des Wettbewerbs auf dem Arzneimittelmarkt

3. In den Jahren 1989, 1993 und 1997 bewirkten drei gesetzliche Initiativen, dass die Pro-Kopf-Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung je Mitglied gegenüber dem Vorjahr jeweils zurückgingen.

4. Die Einführung verschiedener Steuerungsinstrumente wie Festbetragsregelung, Budgetierung der Arzneimittelausgaben bei den Ärzten und Zuzahlungen der GKV-Versicherten schafften Rahmenbedingungen, die den Wettbewerb zwischen Analog- und Original-Präparaten sowie zwischen Generika und den genannten Präparaten verstärken, weil Ärzte wie auch Patienten starke Anreize erhalten, sich bei Verordnung und Inanspruchnahme von Arzneimitteln preisbewusster zu verhalten.

5. Die mit dem Arzneimittelbudget-Ablösungsgesetz (ABAG) bereits in Kraft getretenen und mit dem Arzneimittelausgaben-Begrenzungsgesetz (AABG) geplanten Regelungen haben das Ziel, dass die Verordnung von Analoga als Alternative zu preisgünstigeren Generika stärker als bisher unter medizinischen *und* wirtschaftlichen Gesichtspunkten reflektiert und ggf. auch reduziert wird.

7.3 Stand der Forschung zum Wettbewerb auf dem Arzneimittelmarkt

6. Die wirtschaftswissenschaftliche Literatur zu diesem Thema stammt überwiegend aus den USA. Aufgrund der dort vorherrschenden großen Bedeutung der direkten Finanzierung aus dem Einkommen der Patienten sind die Ergebnisse jedoch nur eingeschränkt auf deutsche Verhältnisse übertragbar.

7. Betritt ein Präparat mit einem Analog-Wirkstoff den Markt, ist die Strategie zur Preisbildung in der Regel dann eine „Skimming“-Strategie (von Beginn an „hoch“ angesetzter Preis, der im weiteren Verlauf im Wesentlichen konstant gehalten wird), wenn das Präparat gegenüber dem oder den bisherigen Präparaten einen eindeutigen qualitativen Vorteil markiert. Eine „Penetration“-Strategie (Preis wird zu Beginn eher niedrig angesetzt und im weiteren Verlauf allmählich gesteigert, um die Schwelle für den Markteintritt zunächst niedrig zu halten) findet man überwiegend dort, wenn es sich bei der Einführung eines Analogons eher um ein Imitat zu dem oder den Erstanbieter-Präparaten handelt.

8. Die Einführungspreise von Analoga sind meist niedriger als die Preise der bereits am Markt befindlichen Produkte. Anders verhält es sich dort, wo qualitativ überlegene Produkte zur Verfügung stehen.

9. Der Einstiegspreis von Analoga ist umso niedriger, je mehr Analog-Wirkstoffe bereits verfügbar sind. Ein vorausgehender Wettbewerb zwischen Original- und Analog-Wirkstoffen senkt tendenziell den Einstiegspreis von Generika.

10. Qualitative Produkteigenschaften sind für die zu erzielende Position am Markt von größerer Bedeutung als Preisunterschiede.

7.4 Die quantitative Bedeutung von Analog-Wirkstoffen auf dem deutschen Arzneimittelmarkt

11. Zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.2000 sind insgesamt 498 neue Wirkstoffe auf den Markt gekommen, die am 1.1.2001 noch auf dem Markt waren. Davon waren allerdings nur 16 Wirkstoffe, die eine neue Wirkstoffgruppe begründet haben *und* auch ein Generikum umfassen. Nur in elf dieser Wirkstoffgruppen ist seither wenigstens ein Analog-Wirkstoff eingeführt worden. Seit 1980 sind also nur elf Wirkstoffgruppen entstanden, die im Hinblick auf die Fragestellung dieser Studie Relevanz haben. Darunter sind nur zwei, die seit dem Jahr 1989 entstanden sind.

12. In den betrachteten Wirkstoffgruppen traten in der bisher beobachtbaren Zeit insgesamt 50 Analog-Wirkstoffe neu auf den Markt, die auch am 1.1.2001 noch am Markt waren. Im Durchschnitt kam in einer Wirkstoffgruppe, in der auch ein Generikum zur Verfügung stand, alle 6,6 Jahre ein Analog-Wirkstoff auf den Markt. In sieben der elf Gruppen blieb die Zahl der Analog-Wirkstoffe unter fünf. Nur in zwei Gruppen wurden mehr als zehn Analog-Wirkstoffe entwickelt.

7.5 Parallelforschung oder nachahmende Forschung – die zeitliche Entwicklung einer Wirkstoffgruppe am Beispiel der ACE-Hemmer

13. Um den Umfang von genuiner (Original-)Forschung von so genannter nachahmender Forschung zu analysieren, wurde die Gruppe der ACE-Hemmer näher betrachtet. Der Original-Wirkstoff Captopril wurde 1976 zum Patent angemeldet und in Deutschland 1981 eingeführt. Bereits 1978 wurden zwei weitere ACE-Hemmer patentiert, die eindeutig als Weiterentwicklung des Originals zu werten sind. Die Patenterteilung für alle weiteren zehn ACE-Hemmer, die sich in Deutschland auf dem Markt befinden, erfolgte in den Jahren 1980 bis 1982.

14. Dass sich die Markteinführung aller ACE-Hemmer dennoch über einen Zeitraum von insgesamt fast 15 Jahren hinzog, ist in erster Linie darauf zurückzuführen, dass die Anforderungen an die Durchführung von klinischen Studien in der sechsjährigen Phase der Patenteinführung der ACE-Hemmer stark heraufgesetzt worden sind. Während beim Original-Wirkstoff nur knapp fünf Jahre zwischen Patentierung und Markteinführung vergingen, waren es beim zuletzt patentierten ACE-Hemmer fast zwölf Jahre.

15. Die Patentierung von sechs der zwölf Analog-Wirkstoffe erfolgte zu einem Zeitpunkt, als der Original-Wirkstoff noch nicht auf dem Markt war. Das letzte Analogon wurde nur 1,6 Jahre nach der Markteinführung des Originals patentiert. Daraus kann geschlossen werden, dass die Forschungsprogramme für sämtliche ACE-Hemmer zu einem Zeitpunkt gestartet wurden, als der wirtschaftliche Erfolg der ACE-Hemmer nicht sicher vorherzusagen war. Es war zwar im wissenschaftlichen Umfeld relativ früh Konsens, dass mit den ACE-Hemmern ein effektives blutdrucksenkendes Wirkprinzip entdeckt worden war. Über die breite Akzeptanz sowie auch die Sicherheit der Anwendung konnten jedoch keine sicheren Vorhersagen gemacht werden.

7.6 Qualitative Unterschiede zwischen einzelnen Analog-Wirkstoffen

16. Qualitative Unterschiede werden an drei ausgewählten Wirkstoffgruppen auf der Basis verfügbarer pharmakologischer und medizinischer Literatur dargelegt. Die Gruppen nicht-sedierende Antihistaminika (AHI), ACE-Hemmer (ACE) und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) wurden für diese Betrachtung aus den oben benannten elf Wirkstoffgruppen ausgewählt, weil sie das Spektrum der pharmakotherapeutischen Möglichkeiten anhand unterschiedlicher Wirkungsmechanismen und für unterschiedliche Organsysteme widerspiegeln.

17. SSRI: Unterschiede bestehen im Wesentlichen im Hinblick auf die zugelassenen Indikationen, das Profil der unerwünschten Wirkungen sowie der Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen. Die genannten Unterschiede können differentialtherapeutische Bedeutung haben.

18. ACE: Der Schwerpunkt der Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen liegt auf dem Gebiet der Pharmakokinetik. Wirkungen und Nebenwirkungen sind relativ zu anderen Wirkstoffgruppen recht homogen. Individuelle Vorteile einzelner Wirkstoffe sind vor dem Hintergrund zu sehen, dass die in Frage stehenden Eigenschaften bei anderen Wirkstoffen in der Regel nicht belegt sind.

19. AHI: In dieser Wirkstoffgruppe wurden ausgeprägte Anzeichen für qualitative Weiterentwicklungen durch Analog-Wirkstoffe verzeichnet. Die beiden zuerst eingeführten Wirkstoffe wurden wegen schwerer Nebenwirkungen vom Markt zurückgezogen. Der zweite und dritte Analog-Wirkstoff sind in Bezug auf Verträglichkeit überlegen und in Bezug auf Wirksamkeit mindestens ebenbürtig. Alle weiteren Analog-Wirkstoffe haben Vorteile, weil sie aufgrund der verminderten Belastung der Leber besser mit anderen Wirkstoffen kombiniert werden können.

20. Insgesamt zeigte sich, dass die qualitativen Unterschiede in einzelnen Wirkstoffgruppen sehr unterschiedlich sein können. Während in manchen Gruppen erst der dritte oder vierte Analog-Wirkstoff zu befriedigenden Eigenschaften in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit führte, wurde in anderen Gruppen dieses Ziel schon mit dem Original oder dem ersten Analogon erreicht.

7.7 Indikatoren für Preis- und Qualitäts-Wettbewerb in neun repräsentativen Wirkstoff-Gruppen

21. Die Wirkstoffgruppe der SSRI weist einen ungebrochenen Anstieg der Absatzzahlen auf, der lediglich durch die preisregulatorischen Maßnahmen im Jahre 1993 vorübergehend leicht gedämpft wurde. Jeder weitere Analog-Wirkstoff konnte sich im Markt gut etablieren, was mit den oben beschriebenen qualitativen Vorteilen der späteren Analog-Wirkstoffe erklärbar ist. Außerdem traten die späteren Analoga mit einem Preis auf den Markt, der zum Eintrittszeitpunkt sogar unterhalb der Generika-Preise lag.

22. Das exponentielle Absatzwachstum in der Wirkstoffgruppe der ACE-Hemmer ist vor allem durch deren Effektivität bei der Behandlung der Hypertonie sowie der Herzinsuffizienz begründet. Gegenüber dem Original-Wirkstoff und dem ersten Analogon konnten die nachfolgenden Wirkstoffe keinen großen Marktanteil erringen – wahrscheinlich wegen der geringen Unterschiede der spät kommenden Wirkstoffe im Vergleich zum Original. Die verordnenden Ärzte hielten und halten sich daher an die am besten untersuchten Wirkstoffe der Gruppe, zu denen auch preisgünstige Generika verfügbar sind. Vor Einführung des Festbetrages und vor dem Markteintritt der Generika war die Preisentwicklung durch den Wettbewerb zwischen mehreren Analog-Wirkstoffen gekennzeichnet sowie durch die Konvergenz der Preise nach Einführung des Festbetrages.

23. Auch bei den Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) gab es einen stetigen steilen Anstieg der Absatzmengen. Der Original-Wirkstoff Omeprazol wird offenbar als so gut angesehen, dass dessen Generikum in der Lage ist, die „Erfolgsgeschichte“ bis heute fortzuschreiben. Die nachfolgenden Analog-Wirkstoffe konnten dennoch Marktanteile erringen, was jedoch eher durch ihre deutlich niedrigeren Preis und weniger durch ausgeprägte Vorteile gegenüber Omeprazol begründet ist. Der Preis des Original-Wirkstoffs sank darüber hinaus bei Markteinführung der ersten beiden Analoga, was Gegenstand der Analyse der Ausgabeneffekte ist.

24. Die steigende Verordnungsmenge der nicht-sedierenden Antihistaminika der 2. Generation (AHI) ist wohl auf zwei Umstände zurückzuführen:

erstens auf die zunehmende Prävalenz von Allergien und zweitens auf die bessere Verträglichkeit gegenüber der Vorläufergruppe. Die Analog-Wirkstoffe erreichten hohe Marktanteile aufgrund ihrer offensichtlichen Vorteile (bessere Verträglichkeit). Auch die Markteinführung des Generikums zum Original-Wirkstoff konnte daran nichts ändern. In der Preisentwicklung zeigte sich zunächst ein stetiger Preisanstieg, der durch den regulierenden Eingriff 1993 gestoppt wurde und nach einer kurzen Phase des Preisrückganges in einen ähnlichen Konvergenzprozess wie in der Gruppe der ACE-Hemmer mündete.

25. Die H₂-Blocker (H₂B) waren bei ihrer Einführung revolutionäre Medikamente, die eine medikamentöse Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren wesentlich erleichterten und zu einem Rückgang der vorher üblichen chirurgischen Maßnahmen führten. Entsprechend nahm nicht nur die abgesetzte Menge, sondern auch der Preis pro Wirkäquivalent in den ersten zehn Jahren der Vermarktung ständig zu. Schon der erste Wirkstoff Cimetidin war ein sehr gut wirksames Arzneimittel mit einer akzeptablen Rate von Neben- und Wechselwirkungen, doch es wurde in dieser Hinsicht vom Ranitidin noch übertroffen. Inzwischen ist Ranitidin zum Standard-Wirkstoff avanciert, dem gegenüber die übrigen Analoga keine Vorteile aufweisen.

Eigentlich wäre zu erwarten gewesen, dass die Absatzmengen von H₂-Blockern nach Veröffentlichung der Leitlinie zur Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori* beim *Ulcus ventriculi* und *duodeni* stärker zurückgehen würden. Vermutlich hat aber die Konkurrenzsituation zu den Protonenpumpen-Inhibitoren nur in besonderem Maße zu einem Preisverfall in dieser Wirkstoffgruppe beigetragen.

26. Die Wirkstoffgruppe der Oxiceame (OXI) unterscheidet sich von den anderen Gruppen in erster Linie dadurch, dass sie in ihren Zielindikationen auf eine stärkere Konkurrenz durch andere Wirkstoffgruppen (Analgetika, Antirheumatika, Antiphlogistika) trifft. Der deutliche Einbruch bei den abgesetzten Mengen um 1985 ist sicher mit der damals geführten Diskussion um unerwünschte Wirkungen zu erklären, die auch die Rücknahme des ersten Analog-Wirkstoffs Isoxicam zur Folge hatte.

Der erst 1996 eingeführte Analog-Wirkstoff Meloxicam konnte wegen seiner verbesserten Verträglichkeit deutliche Marktanteile erringen.

27. Zu Amiodaron (AMI) gibt es keinen analogen Wirkstoff. Die Tatsache, dass Amiodaron zu den wirksamsten Antiarrhythmika gehört, die zur Verfügung stehen, erklärt die Entwicklung der Absatzmengen, die nach anfangs flachem Anstieg in eine steile Zunahme überging. Der Anstieg setzte sich auch dann fort, als 1998 erstmalig Generika in diesem Segment auf den

Markt kamen. An der Entwicklung des Preises dieses Wirkstoffs ist erkennbar, dass Wettbewerbseffekte sich erst einstellten, als die Generika als Wettbewerber auftraten. Dass der Preis des Amiodarons sich bis zur Einführung des Generikums auf so hohem Niveau halten konnte, ist angesichts der außerordentlichen Qualitäten des Wirkstoffes nicht überraschend.

28. Auch zu Molsidomin (MOL) ist bisher kein analoger Wirkstoff entwickelt worden. Die Mengenentwicklung dieses Wirkstoffs stellte sich im Vergleich zu allen anderen Gruppen insofern als grundsätzlich anders dar, als es nach einem steilen Anstieg der Absatzmengen in den ersten sechs Vermarktungsjahren zu einem dramatischen Rückgang kam. Dieser stand offenbar in Zusammenhang mit dem seinerzeit aufkommenden Verdacht der Kanzerogenität des Wirkstoffs. Die Preisentwicklung trug dem allerdings nur insofern Rechnung, als nach 1985 der bis dahin zu beobachtende kontinuierliche Preisanstieg abbrach und der Preis pro Wirkäquivalent bis zur Einführung der Festbeträge konstant bleibt. Spätestens seit 1995 scheint ein weiterer kontinuierlicher Rückgang der Preise nicht mehr aufzuhalten zu sein.

29. Die Entwicklung der abgesetzten Mengen von Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (BRA) verlief außergewöhnlich steil; Original-Wirkstoff und erstes Analogon erfreuen sich bis heute nahezu gleicher Beliebtheit. Aufgrund der anscheinend überzeugenden Vorteile der Wirkstoffe gegenüber den bei gleicher Indikation einsetzbaren Benzodiazepinen (niedrigere Nebenwirkungsrate, geringere Gefahr einer Abhängigkeit) scheint die positive Entwicklung dieser Wirkstoffgruppe ungebremst zu sein, was sich auch in den nach wie vor steigenden Preisen niederschlägt.

7.8 Effekte auf die Ausgaben der Krankenkassen

30. Es konnten vier verschiedene Effekte des Preiswettbewerbs unterschieden werden, die durch Analog-Wirkstoffe induziert werden:

1. Später eintretende Wirkstoffe betreten den Markt mit einem geringeren Preis und ziehen Marktanteile auf sich.
2. Dämpfung des Preisanstiegs bei einem Wirkstoff als Folge des Durchbrechens seiner Monopol-Stellung.
3. Preissenkungen bei einem Wirkstoff als Folge des Wettbewerbs mit später eintretenden, preisgünstigeren Wirkstoffen.

4. Geringeres Preisniveau von Generika als Folge des Preiswettkampfs zwischen patentgeschützten Wirkstoffen.

31. In fast allen betrachteten Wirkstoffgruppen konnten dämpfende Effekte des Analog-Wettbewerbs auf die Arzneimittelausgaben der GKV beobachtet werden.

32. Eine quantitative Bilanzierung der Ausgabeneffekte ist nur bei solchen Wirkstoffgruppen sinnvoll, bei denen der Zyklus Original-Wirkstoff – Analog-Wirkstoffe – Generika im zeitlichen Intervall seit 1989 zu beobachten ist. Dies trifft zu auf *Protonenpumpen-Inhibitoren* und *Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten*.

33. In der Wirkstoffgruppe der Protonenpumpen-Inhibitoren zeigte sich, dass die Krankenkassen bisher vom Preiswettbewerb, der durch Analog-Wirkstoffe erzeugt worden ist, in einer Größenordnung von ca. 400 Mio. DM profitiert haben. Diese Bilanz wird sich in den kommenden Jahren allerdings verschlechtern, weil die Preisdifferenz zwischen Analoga und Generika vermutlich zunehmen wird.

34. In der Wirkstoffgruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten hat der durch Analog-Wirkstoffe induzierte Preiswettbewerb zu keinen Einsparungen der Krankenkassen geführt. Demgegenüber schlagen nicht realisierte Einsparungen aufgrund der deutlich höheren Preises von Analoga gegenüber den Generika mit bisher ca. 60 Mio. DM zu Buche. Diese Summe wird in den kommenden Jahren vermutlich wachsen.

8 Literatur

8.1 Allgemeine Literatur

- Aschenbrenner M (2000) Qualitätssicherung in der Klinischen Forschung. In: DMW aktiv. http://www.thieme.de/dmw/index.html?fr_nav_home.htm&fr_blue.htm und <http://www.thieme.de/dmw/inhalt/klifo/dgimkfl11.htm>
- Bester H (2000) Theorie der Industrieökonomik. Berlin [u. a.]: Springer
- Bhattacharya J, Vogt WB (2001) A Simple Model of Pharmaceutical Price Dynamics, ver. 1.22, mimeo
- Boston Consulting Group (1999) Ensuring Cost-Effective Access to Innovative Pharmaceuticals: Do Market Interventions Work? Boston
- Bundesverband der Betriebskrankenkassen (BKK) (Hrsg.) (1997a) Arzneimittel-Festbeträge-Anpassung – Iterative Klassifizierung. Stand: Mai 1997. O. O.
- Bundesverband der Betriebskrankenkassen (BKK) (Hrsg.) (1997b) Arzneimittel-Festbeträge – Ein Überblick: administrative Umsetzung, statistische Methodik. O. O.
- Bundesverband der Betriebskrankenkassen (BKK) (Hrsg.) (2000) Festbetrags-Info April 2000. Stand: 01.04.2000
- Caves RE, Whinston MD, Hurwitz MA (1991) Patent Expiration, Entry, and Competition in the U.S. Pharmaceutical Industry. Brookings Papers on Economic Activity: 1-66
- Danzon PM (1997) Pharmaceutical Price Regulation. Washington, D.C.: The AEI Press
- Dean J (1969) Pricing Pioneering Products. Journal of Industrial Economics 17:165-179
- Dreger C (2000) Strategisches Pharma-Management. Wiesbaden: Dt. Univ.-Verlag, Gabler
- Ekelund M (2001): Competition and Innovation in the Swedish Pharmaceutical Market. Stockholm: EFI, Stockholm School of Economics
- Ellison SF, Cockburn I, Griliches Z, Hausman J (1977) Characteristics of demand for pharmaceutical products: an examination of four cephalosporins. Rand Journal of Economics 28(3):426-446

- Ellison G, Ellison SF (2000) Strategic Entry Deterrence and the Behavior of Pharmaceutical Incumbents Prior to Patent Expiration. Mimeo MIT, Cambridge, MA. <http://web.mit.edu/gellison/www/drugs20.pdf>
- Ferguson RK, Turini GA, Brunner HR, Gavras H, McKinstry DN (1977) A specific orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme in man. *Lancet* 8015:775-778
- Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K (Hrsg.) (2001) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8., völlig überarbeitete Auflage. München, Jena: Urban & Fischer
- Frank RG, Salkever DS (1995) Generic Entry and the Pricing of Pharmaceuticals. National Bureau of Economic Research, Working Paper 5306
- Freis ED (1979) Treatment of hypertension: state of the art in 1979. *Clin Sci* 57 (Suppl. 5):349s-353s
- Fricke U, Klaus W (1982) Kritische Wertung der neuen Arzneistoffe. *Offizinpharmazie* 4:6-47
- Fricke U, Klaus W (1983) Die neuen Arzneimittel. Wirkungsweise und therapeutischer Stellenwert. Eine Übersicht von April 1981 – Dezember 1982. *Offizinpharmazie* 7:6-62
- Fricke U, Klaus W (1985) Die neuen Arzneimittel. Wirkungsweise und therapeutischer Stellenwert. Eine Übersicht von Januar 1983 – Juni 1984. *Offizinpharmazie* 10:1-71
- Fricke U, Klaus W (1986) Die neuen Arzneimittel. Wirkungsweise und therapeutischer Stellenwert. Eine Übersicht von Juli 1984 – März 1985. *Die Offizin* 1:1-35
- Fricke U, Klaus W (1986) Die neuen Arzneimittel. Wirkungsweise und therapeutischer Stellenwert. Eine Übersicht von April – Dezember 1985. *Die Offizin* 2:1-31
- Fricke U, Klaus W (1997) Neue Arzneimittel 1995 – Fortschritte für die Arzneimitteltherapie? Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- Fricke U, Klaus W (2000) Neue Arzneimittel. Fakten und Bewertungen von 1996 bis 1998 zugelassenen Arzneimitteln. Band 11. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- Glaeske G, Janhsen K, Repking D (2001) Der GEK-Arzneimittel-Report: Mehr Ausgaben, mehr Qualität? Ergebnisse der Auswertung von Arzneimitteldaten aus den Jahren 1999 – 2000. Schwäbisch Gmünd
- Grabowski HG, Vernon JM (1992) Brand Loyalty, Entry and Price Competition in Pharmaceuticals after the 1984 Drug Act. *Journal of Law and Economics* 35:331-350
- Griliches Z, Cockburn I (1994) Generics and New Goods in Pharmaceutical Price Index. *American Economic Review* 84(5):1213-1232

- Hardman JG, Limbird LE (Hrsg.) (1996) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York [u. a.]: McGraw-Hill
- Hardman JG, Limbird LE (Hrsg.) (2001) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York [u. a.]: McGraw-Hill
- Hellerstein JK (1998) The importance of the physician in the generic versus trade-name prescription decision. *Rand Journal of Economics* 29(1):108-136
- Hilleke K (1995) Decision Support Systeme bei der Preisbestimmung von Produkten. In: Michael L, Preuß KJ, Kucher E (Hrsg.): *Handbuch Pharma-Management*, Band 2, Wiesbaden, 649-666
- IMS (Hrsg.) (1997) Die Innovationskomponente 1990-1996 – GKV-Arzneimittelmarkt – Eine Studie von IMS zur Entwicklung von Innovationen im Deutschen Arzneimittelmarkt. Frankfurt am Main: IMS GmbH
- IMS World (Hrsg.) (o. J.) R&D Focus, IMS World Publications LTD, London
- Klauber J, Schröder H (1997): Innovationskomponente im GKV-Arzneimittelmarkt. Eine Studie des Instituts für Medizinische Statistik auf dem Prüfstand. Herausgeber: Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO), Bonn
- Laukant A (2001) Kostentreiber „Me-Too“-Präparate? – Daten, Analysen, Meinungen aus dem Pharmamarkt. Nürnberg: Novartis Pharma GmbH
- Lu JZ, Comanor WS (1998) Strategic Pricing of New Pharmaceuticals. *Review of Economics and Statistics* 80(1):108-118
- Meiner E, Delling B, Bausch J (1997) Die Innovationskomponente 1990-1996. Eine Studie von IMS zur Entwicklung von Innovationen im Deutschen Arzneimittelmarkt. Herausgeber: IMS GmbH, Institut für Medizinische Statistik, Frankfurt am Main
- Molitor H (2000) Absatzsystem, Wettbewerb und Marktbearbeitungsalternativen bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln. Berlin: Logos
- Münnich FE (2000) Innovatorischer Wettbewerb auf dem Arzneimittelmarkt. In: Klauber J, Schröder H, Selke GW (Hrsg.): *Innovation im Arzneimittelmarkt*: Berlin [u. a.]: Springer, 107-129
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001) *Arzneimittelwirkungen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- O. A. (1977) *Neue Arzneimittel und Spezialitäten*. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verlag
- Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW (1977) Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. *Science* 196:441-444
- Pavcnik N (2000) Do Pharmaceutical Prices Respond to Insurance? National Bureau of Economic Research, Working Paper 7865

- Pfeiffer P (2000) Sicherung von F&E-Kompetenz in multinationalen Pharmaunternehmen. Diss. Nr. 2362 Universität St. Gallen. Bamberg: Difo-Druck
- Pharmaprojects Database, PJB Publications LTD, Richmond UK
- Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (2001) Addendum zum Gutachten 2000/2001 „Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit“: Zur Steigerung von Effizienz und Effektivität der Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Bonn. <http://www.svr-gesundheit.de> (Stand: 7.12.2001)
- Scherer FM. (1985) Post-Patent Barriers to Entry in the Pharmaceutical Industry. *Journal of Health Economics* 4(1):83-87
- Scherer FM, Ross D (1990) *Industrial market structure and economic performance*. 3. Auflage. Boston [u. a.]: Houghton Mifflin
- Schneider M, Hofmann U, Späth B, Grzeschik C, Köse A (2000) *Die Regulierung von Arzneimittelmärkten in internationalen Vergleich*. Augsburg: Basys
- Scholz H, Schwabe U (Hrsg.) (2000) *Taschenbuch der Arzneibehandlung*. München, Jena: Urban & Fischer; Eschborn: Govi
- Schröder H, Selke GW (2000) Lebenszyklen von Arzneimittelinnovationen. In: Klauber J, Schröder H und Selke GW (Hrsg.): *Innovation im Arzneimittelmarkt*. Berlin [u. a.]: Springer, 219-237
- Schwabe U (1999) Überblick über die Arzneiverordnungen im Jahre 1998. In: Ulrich Schwabe und Dieter Paffrath (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 1999 – Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin [u. a.]: Springer, 1-22
- Schwabe U (2001) Einsparpotentiale. In: Ulrich Schwabe und Dieter Paffrath (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2001 – Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin [u. a.]: Springer, 729-769
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (1987 ff.) *Arzneiverordnungs-Report 1987 ff*. Stuttgart, New York: Gustav Fischer
- Schwartzman D (1976) *Innovation in the Pharmaceutical Industry*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press
- Schweitzer SO (1997) *Pharmaceutical Economics and Policy*. Oxford [u. a.]: Oxford University Press
- Scott Morton FM (1999) Entry decisions in the generic pharmaceutical industry. *Rand Journal of Economics* 30(3):421-440
- Solbach MC (2000) *Performance Measurement im Arzneimittelmarketing*. Diss. Nr. 2370 Universität St. Gallen, Bamberg: Difo-Druck
- Statman M (1981) The Effect of Patent Expiration on the Market Position of Drugs. *Managerial and Decision Economics* 2(2):61-66

- Suh DC, Schondelmeyer S, Manning WG, Hadsall RS, Nyman JA (1998) Price Trends Before and After Patent Expiration in the Pharmaceutical Industry. *Journal of Research in the Pharmaceutical Economics* 9(2):17-32
- Suh, DC, Manning WG, Schondelmeyer S, Hadsall RS (2000) Effect of Multiple-Source Entry on Price Competition After Patent Expiration in the Pharmaceutical Industry. *Health Service Research* 35(2):529-547
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.) (1998) Gesundheitsbericht für Deutschland – Gesundheitsberichterstattung des Bundes. S. 219-226. Stuttgart: Metzler-Poeschel
- SVRKAiG (2001) siehe Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (2001)
- The Merck Index (2001) London: Harcourt
- Van Gelder IC, Brüggemann J, Crijns HJGM (1998) Current Treatment Recommendations in Antiarrhythmic Therapy. *Drugs* 55:331-346
- WHO (1999) Essential Drugs. *WHO Drug Information* 13:249-262
- Winkler H (1986) Pharmainformation – Unabhängige Information für den Arzt. Jahrgang 1, Nr. 1. www.uibk.ac.at/c/c5/c515/info/info1-1.html (Stand: 26.08.1996)

8.2 Indikationsbezogene Literatur

8.2.1 Literatur SSRI

- AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; Hrsg.) (1997) Therapieempfehlungen Depression. 1. Auflage
- Allgulander C (1999) Paroxetine in social anxiety disorder: a randomized placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 100 (3):193-198
- Anderson IM, Tomenson BM (1994) The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J Psychopharmacology* 8:238-249
- Arznei-Telegramm (1990) Antidepressivum Fluoxetin (Prozac) – eine Neuerung mit Folgen? 2/90:25
- Benkert O, Hippus H (1996) Psychiatrische Pharmakotherapie. 6. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer
- Brunello N, Burrows G, Jönsson B, Judd LL et al. (1995) Critical issues in the treatment of affective disorders. *Depression* 3:187-198
- Cohen LS (1997) Fluoxetine in pregnancy. *N Engl J Med* 336:872

- Cooper GL (1988) The safety of fluoxetine – an update. *Br J Psychiatry* 153 (Suppl. 3):77-86
- Cummings JL (1993) The neuroanatomy of depression. *J Clin Psychiatry* 54 (Suppl. 11):14-20
- Dechant KL, Clissold SP (1991) Paroxetine – a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depressive illness. *Drugs* 41:225-253
- Dengler W, Selbmann HK (Hrsg.) (2000) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Angsterkrankungen. Darmstadt: Steinkopff
- DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde; Hrsg.) (2000a) Behandlungsleitlinie Eßstörungen. Darmstadt: Steinkopff
- DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde; Hrsg.) (2000b) Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen. Darmstadt: Steinkopff
- Finkel SI (1999) Comparative efficacy of sertraline vs. fluoxetine in patients age 70 or over with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 7:221-227
- Goldstein DJ (1995) Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Clinical Psychopharmacology* 15:417-420
- Gothé H, Linden M (1997) Fluoxetin – Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung. Das Problem des vorzeitigen Therapieabbruchs. *Psychopharmakotherapie* 4 (Suppl. 5):36-39
- Hirschfeld RM (1998) Predictors of response to acute treatment of chronic and double depression with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 59:669-675
- Joerger M, Bünter M, Hartmann K, Kuhn M (2001) „Entzugssymptome“ der modernen Antidepressiva. *Schweizerische Ärztezeitung* 82:65-67
- Judd LL (1995) Mood disorders in the general population represent an important and worldwide public health problem. *Int Clin Psychopharmacol* 10 (Suppl. 4):5-10
- Kasper S, Fuger J, Ruhrmann S, Höflich G, Scholl HP, Danos P, Martinez B, Möller HJ (1992) Klinischer Stellenwert der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). *Fortschr Neurol Psychiatr* 60 (Sonderheft 2):193
- Kasper S, Möller HJ (1995) Antidepressive Psychopharmakotherapie. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als neues Wirkprinzip. *Dtsch Arztebl* 92:A-428-434
- Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindram AV, CANMAT Depression Work Group (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatment. *Canadian Journal of Psychiatry* 46 (Suppl. 1):38S-58S

- König F, Kaschka WP (Hrsg.) (2000) Interaktionen und Wirkmechanismen ausgewählter Psychopharmaka. Stuttgart, New York: Thieme
- Kuhn R (1957) Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355). Schweiz Med Wschr 87:1135-1140
- Laux G, Dietmaier O, König W (Hrsg.) (2001) Pharmakopsychiatrie. 4., aktualisierte Auflage. München, Jena: Urban & Fischer
- Linden M, Gothe H, Dittmann RW, Schaaf B (2000) The Early Termination of Antidepressant Drug Treatment. Results of Repeated Post-marketing Surveillance Studies with Fluoxetine. Journal of Clinical Psychopharmacology 20(5):523-530
- Linden M, Gothe H, Osterheider M, Dittmann RW, Schaaf B (1996) Der vorzeitige Behandlungsabbruch bei der Behandlung mit Antidepressiva – Ergebnisse aus mehreren Anwendungsbeobachtungen zu Fluoxetin. Der Nervenarzt 67 (Suppl. 1):S67
- Möller HJ (1994) Das neue Antidepressivum Paroxetin – Wirksamkeit und Verträglichkeit eines selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers. Münch Med Wschr 136:337-342
- Möller HJ (1994) Können Antidepressiva Suizidalität verursachen? Zur Problematik der Einzelfallbeurteilung. Psychopharmakotherapie 1 (Suppl. 2):38-40
- Möller HJ (1995) Antidepressant efficacy in relation to item analysis and severity of depression: a placebo-controlled trial of fluvoxamine versus imipramine. Int Clin Psychopharmacology 9 (Suppl. 4):3-12
- Möller HJ, Schmauß M (1996) Arzneimitteltherapie in der Psychiatrie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- Mulsant BH (1999) A double-blind randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in the treatment of late-life depression: 6-week outcome. J Clin Psychiatry Suppl. 20:16-20
- Pastuszak A (1993) Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). JAMA 269:2246-2248
- Pollock BG (1998) Serum anticholinergic activity in elderly depressed patients treated with paroxetine or nortriptyline. Am J Psychiatry 155 (8):1110-1112
- Poyurovski M (1999) Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients: an add-on open study. Int Clin Psychopharmacol 14:95-100
- Rechlin T, Weiss M, Claus D (1994) Heart rate variability in depressed patients and differential effects of paroxetine and amitriptyline on cardiovascular autonomic functions. Pharmacopsychiat 27:124-128
- Romano S (1999) The role of fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. Clin Ther 21:615-633

- Roose SP, Glassmann AH, Attia E, Woodring S (1994) Comparative efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry* 151:1735-1739
- Schmidt LG, Schüssler G, Linden M, Müller-Oerlinghausen B (1988) Zur Häufigkeit und Therapierelevanz unerwünschter Wirkungen von Antidepressiva im Rahmen der ambulanten nervenärztlichen Behandlung. *Fortschr Neurol Psychiat* 56:111-118
- Spencer M (1993) Fluoxetine hydrochloride (Prozac) toxicity in the neonate. *Pediatrics* 92:721-722
- Stein MB (1999) Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 156:756-760
- Strober M (1999) The pharmacotherapy of depressive illness in adolescents: an open-label comparison of fluoxetine with imipramine treated historical controls. *J Clin Psychiatry* 60 (3):164-169
- Tiller JW (1999) Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. International Panic Disorder Study group. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosciences* 249 (Suppl. 1):S7-S10
- Vaughan DA (1988) Interaction of fluoxetine with tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 145:1478
- Wilde MI, Plosker GL, Benfield P (1993) Fluvoxamine – An updated review of its pharmacology, and therapeutic use in depressive illness. *Drugs* 46:895-924

8.2.2 Literatur ACE

- Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Pirelli A, Stimpel M, Zanchetti A (1999) Efficacy and tolerability of moexipril and nitrendipine in postmenopausal women with hypertension. MADAM study group. Moexipril as Antihypertensive Drug After Menopause. *Eur J Clin Pharmacol* 55:185-189
- AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) (2001) Chronische Herzinsuffizienz. 2. Aufl. 2001
- Apotheke Stadt Krankenhaus Rüsselsheim (Hrsg.) (2000) Apo-Telex 1/2000
- Bender WI (1995) ACE inhibitors for prophylaxis of migraine headaches. *Headache* 35:470-471
- Berdah J, Guest M, Salvador M (1998) Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT Study). *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 47:169-175

- Blacher J, Raison J, Amah G, Schiemann AL, Stimpel M, Safar ME (1998) Increased arterial distensibility in postmenopausal hypertensive women with and without hormone replacement therapy after acute administration of the ACE inhibitor moxipril. *Cardiovasc Drugs Ther* 12:409-414
- Cushman DW, Ondetti MA (1991) History of the design of Captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension* 17:589-592
- Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlof B, Deanfield J, Diez J, Drexler H, Ferrari R, van Gilst W, Hansson L, Hornig B, Husain A, Johnston C, Lazar H, Lonn E, Luscher T, Mancini J, Mimran A, Pepine C, Rabelink T, Remme W, Ruilope L, Ruzicka M, Schunkert H, Swedberg K, Unger T, Vaughan D, Weber M (2001) The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 88 (Suppl. 1):1-20
- Faxon DP (1995) Effect of high dose angiotensin-converting enzyme inhibition on restenosis: final results of the MARCATOR Study, a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of cilazapril. The Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 25:362-369
- Fischler MP, Follath F (1999) Vergleichende Evaluation der ACE-Hemmer: Welche Unterschiede sind relevant? *Schweiz Med Wochenschrift* 129:1053
- Francis GS, Gassler JP (2001) What are „tissue ACE inhibitors“, and should they be used instead of other ACE inhibitors? *Clev Clin J Med* 68:185-186
- Grossmann S (2000/2001) ACE-Hemmer: Datenübersicht. *Arzneiverordnungen in der Praxis*. Ausgabe 4/2000-1/2001:13
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (1994) GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate single and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 343:1115-1122
- Guitard C, Lohmann FW, Alfiero R, Ruina M, Alvisi V (1997) Comparison of efficacy of spirapril and enalapril in control of mild-to-moderate hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 11:449-457
- Gysling E (1995) ACE-Hemmer im Vergleich. *Pharmakritik* 17, Nr.6
- Hansson L, Forslund T, Høglund C, Istad H, Lederballe-Pedersen O, Kristinsson A, Seegaard E, Svensson A, Aarynen M, Wahrenberg H, Wennersten G, Kjellstrom T (1996) Fosinopril versus enalapril in the treatment of hypertension: a double-blind study in 195 patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 28:1-5
- HOPE Study Investigators (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 342:145-153

- Huang PJ, Chien KL, Chen MF, Lai LP, Chiang FT (2001) Efficacy and safety of imidapril in patients with essential hypertension: a double-blind comparison with captopril. *Cardiology* 95:146-150
- ISIS-4 Collaborative Group (1995) ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected myocardial infarction. *Lancet* 345:669-685
- Jahrmärker H (1995) ACE-Hemmer nach Myokardinfarkt: Gibt es Unterschiede? *Herz* 20:293-296
- Kang PM, Landau AJ, Eberhardt RT, Frishman WH (1979) Angiotensin II receptor antagonists: a new approach to blockade of the renin-angiotensin system. *Am Heart J* 127:1388-1401
- Koch B, Oparil S, Stimpel M (1999) Co-administration of an ACE-inhibitor (moexipril) and hormonal replacement therapy in postmenopausal women. *J Hum Hypertens* 13:337-342
- Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley W, Teo K; SECURE Investigators (2001) Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 103:919-929
- Maschio G, Alberti D, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Janin G, Zucchelli P (1999) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol* 33 (Suppl. 1):S16-S20; discussion S41-43
- MERCATOR Study Group (1992) Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR study: a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. Multicenter European Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) Study Group. *Circulation* 86:325-327
- O'Neill BJ (2000) Clinical data: AVERT and QUO VADIS. *Can J Cardiol* 16 (Suppl. E):32E-35E
- PROGRESS Collaborative Group (2001) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358:1033-1041
- Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G; Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (2001) ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril Efficacy in Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 12:2832-2837

- Saruta T, Omae T, Kuramochi M, Imura O, Yoshinaga K, Abe K, Ishii M, Watanabe T, Takeda T, Ito K, et al. (1995) Imidapril hydrochloride in essential hypertension: a double-blind comparative study using enalapril maleate as a control. *J Hypertens* 13 (Suppl. 3):523-530
- Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G (2001) Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled crossover study. *BMJ* 322:1-5
- Testa MA, Anderson RB, Nackley JF, Hollenberg NK (1993) Quality of life and anti-hypertensive therapy in men. A comparison of captopril with enalapril. The Quality-of-Life Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 328:907-913
- The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study investigators (1993) Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 342:821-828
- The CONSENSUS II Trial Study Group (1992) Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 327:669-677
- The CONSENSUS Trial Study Group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316:1429-1435
- The SAVE Investigators (1992) Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 327:669-677
- The SOLVD Investigators (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325:293-302
- The SOLVD Investigators (1992) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 327:685-691
- Torp-Pedersen C, Kober L (1999) Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet* 354:9-12
- TRACE Study Group (1995) A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 333:1660-1666
- Zannad F, Chati Z, Guest M, Plat F (1998) Differential effects of fosinopril and enalapril in patients with mild to moderate chronic heart failure. Fosinopril in Heart Failure Study Investigators. *Am Heart J* 136:672-680

8.2.3 Literatur AHI

- Aaronson DW (1996) Evaluation of cetirizine in patients with allergic rhinitis and perennial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 76:440-446
- Azelastine-Asthma Study Group (1996) An evaluation of the efficacy and safety of azelastine in patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 97:1218-1224
- Bellioni P, Catalano B, Cervellera G, Filiaci F, Mira E, Carraro A (1996) Comparison of mizolastine with loratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Rhinology* 34:101-104
- BfArM (1997) *Arzneimittel-Schnellinformation* 3/97
- Breneman D, Bronsky EA, Bruce S, Kalivas JT, Klein GL, Roth HL, Tharp MD, Treger C, Soter N (1995) Cetirizine and astemizole therapy for chronic idiopathic urticaria: a double-blind, placebo-controlled, comparative trial. *J Am Acad Dermatol* 33:192-198
- Camarasa JM, Aliaga A, Fernandez-Vozmediano JM, Fonseca E, Iglesias L, Tagarro I (2001) Azelastine tablets in the treatment of chronic idiopathic urticaria. Phase iii, randomised, double-blind, placebo and active controlled multicentric clinical trial. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14:77-86
- Ciprandi G, Ricca V, Tosca M, Landi M, Passalacqua G, Canonica GW (1999) Continuous antihistamine treatment controls allergic inflammation and reduces respiratory morbidity in children with mite allergy. *Allergy* 54:358-365
- Ciprandi G, Tosca M, Passalacqua G, Canonica GW (2001) Long-term cetirizine treatment reduces allergic symptoms and drug prescriptions in children with mite allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 87:222-226
- Cistero A, Abadias M, Lleonart R, Lafuente V, Pinto E, Torrent J, Jane F (1992) Effect of astemizole on allergic asthma. *Ann Allergy* 69:123-127
- DuBuske LM (2001) Mediator antagonists in the treatment of allergic disease. *Allergy Asthma Proc* 22:261-275
- Estelle F, Simons R, Simons KJ (1994) The Pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. *N Engl J Med* 330:1663-1670
- Haria M, Fitton A, Peters DH (1994) Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs* 1994 48:617-637
- Henz BM, Metzner P, O'Keefe E, Zuberbier T (1998) Differential effects of new-generation H1-receptor antagonists in pruritic dermatoses. *Allergy* 53:180-183
- Hopf G (2000) Astemizol – Widerruf der Zulassung geplant. *Hessisches Ärzteblatt* 4/2000:194

- Langeland T, Fagertun HE, Larsen S (1994) Therapeutic effect of loratadine on pruritus in patients with atopic dermatitis. A multi-crossover-designed study. *Allergy* 49:22-26
- Leurs R, Blandina P, Tedford C, Timmerman H (1998) The therapeutic potential of H₃-receptor agonists and antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 19:177-183
- Leynadier F, Bousquet J, Murrieta M, Attali P (1996) Efficacy and safety of mizolastine in seasonal allergic rhinitis. The Rhinase Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 76:163-168
- McClellan K, Jarvis B (2001) Desloratadine. *Drugs* 61:789-796
- McTavish D, Sorkin EM (1989) Azelastine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 38:778-800
- Monroe EW (1992) Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis. *Clin Ther* 14:17-21
- Nelson HS, Reynolds R, Mason J (2000) Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 84:517-522
- Sabbah A, Daele J, Wade AG, Ben-Soussen P, Attali P (1999) Comparison of the efficacy, safety, and onset of action of mizolastine, cetirizine, and placebo in the management of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. MIZOCET Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 83:319-325
- Simons FE (2001) Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 107:703-706
- Simpson K, Jarvis B (2000) Fexofenadine: a review of its use in the management of seasonal allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Drugs* 59:301-21
- Wahlgren CF (1991) Itch and atopic dermatitis: clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol (Suppl.)* 165:1-53
- Zuberbier T, Henz BM (1999) Use of cetirizine in dermatologic disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 83:476-480

9 Begriffliche und methodische Erläuterungen

9.1 Definitionen

9.1.1 Wirkstoffgruppe

Eine Wirkstoffgruppe umfasst Wirkstoffe, die sich durch ihre chemische Zusammensetzung und in ihrem Wirkmechanismus ähnlich sind. Vielfach werden Wirkstoffe innerhalb einer Wirkstoffgruppe auch zur Behandlung der gleichen Indikation eingesetzt. Dennoch nimmt der Sachverhalt zu, dass für einzelne Vertreter einer Wirkstoffgruppe zusätzliche Indikationen gefunden werden. Dadurch sind Wirkstoffgruppen oftmals nicht mehr durchgängig durch ein abgegrenztes Wirkprofil gekennzeichnet.

Es wurden auch Wirkstoffgruppen mit nur einem einzigen Wirkstoff als „Gruppe“ berücksichtigt, wenn sie in der ATC-Klassifikation einer eigenen ATC3-Gruppe angehören bzw. wenn die pharmakologische Literatur eine solche Zuordnung rechtfertigt. Da der Prozess dieser Gruppenbildung ein dynamischer, niemals abgeschlossener Prozess ist, kann die hier vorgenommene Einteilung nur eine Momentaufnahme für die in der Analyse angegebenen Zeiträume sein.

9.1.2 Original-Wirkstoff

Erster Wirkstoff, der eine Wirkstoffgruppe begründet und vermarktet wird.

9.1.3 Original-Präparat

Arzneimittel, das einen Original-Wirkstoff enthält.

9.1.4 Analog-Wirkstoff

Jeder weitere Wirkstoff, der in einer bereits bestehenden Wirkstoffgruppe auf den Markt gebracht wird.

9.1.5 Analog-Präparat

Arzneimittelzubereitung, das einen Analog-Wirkstoff enthält.

Me-too-Präparat: abwertende Bezeichnung für ein Analog-Präparat.

9.1.6 Innovativer Wirkstoff

Als innovativ wurde ein Wirkstoff dann klassifiziert, wenn er kein Analogon zu einem bestehenden Wirkstoff ist, weder nach der ATC-Klassifikation, noch nach der pharmakologischen Literatur als Original-Wirkstoff einer Wirkstoffgruppe anzusehen ist und die Kriterien „innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz“ (Fricke und Klaus 2000) erfüllt.

9.1.7 Generikum

Arzneimittel, das einen Wirkstoff enthält, der nicht mehr patentgeschützt ist (auch „Zweitmelder“-Präparat genannt).

9.2 Bezeichnung der Wirkstoffe im Text

| | |
|------------|--|
| O | Original |
| A1, A2 ... | Analogon 1, Analogon 2 ... (entsprechend der Abfolge ihres Eintritts in den Markt) |
| G/O | Generikum/Generika von O |
| G/A1 ... | Generikum/Generika von A1... |

9.3 Bezeichnung der Phasen im Text

| | |
|---------|---|
| o-Phase | Original-Substanz alleine auf dem Markt |
| o1... | Jahr der o-Phase |
| a-Phase | Analog-Substanzen koexistieren mit O |
| a1... | Jahr der a-Phase |
| g-Phase | Generika auf dem Markt |
| g1... | Jahr der g-Phase |

10 Anhang: Wirkstoffgruppen mit Analoga *und* mit Generika, die zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.2000 in den Markt eingetreten sind

Tabelle 48: Wirkstoffgruppen, die zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.2000 in den Markt eingetreten sind und in diesem Zeitraum sowohl Generika als auch Analog-Wirkstoffe entwickelt haben (n=11)

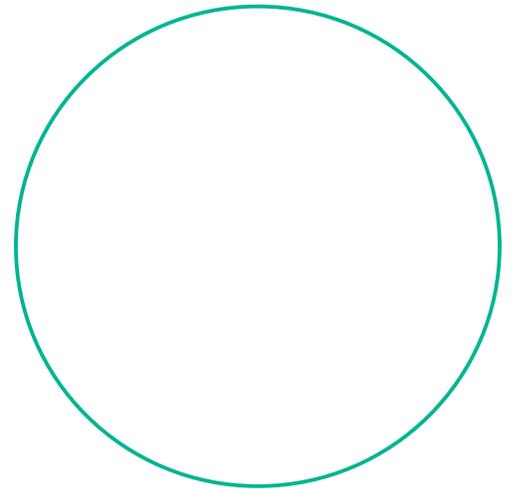
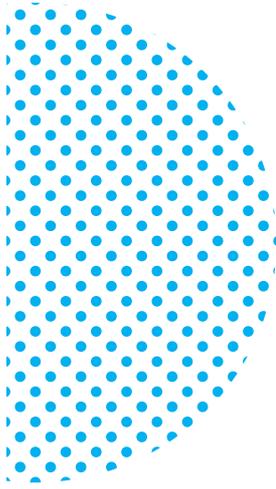
| Nr. | Wirkstoffgruppe | Wirkstoff | Original* | Analogon* | Generikum | Markteinführung |
|-----|-----------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|
| 1 | SSRI | Zimelidin | (O) | | | 1982 |
| 1 | SSRI | Fluvoxamin | O | | | 1984 |
| 1 | SSRI | Fluoxetin | | A | | 1990 |
| 1 | SSRI | Paroxetin | | A | | 1992 |
| 1 | SSRI | Fluoxetin | | | G | 1996 |
| 1 | SSRI | Citalopram | | A | | 1996 |
| 1 | SSRI | Sertralin | | A | | 1997 |
| 2 | ACE | Captopril | O | | | 1981 |
| 2 | ACE | Enalapril | | A | | 1984 |
| 2 | ACE | Lisinopril | | A | | 1989 |
| 2 | ACE | Perindopril | | A | | 1989 |
| 2 | ACE | Ramipril | | A | | 1990 |
| 2 | ACE | Quinapril | | A | | 1991 |
| 2 | ACE | Fosinopril | | A | | 1992 |
| 2 | ACE | Cilazapril | | A | | 1992 |
| 2 | ACE | Benazepril | | A | | 1993 |
| 2 | ACE | Trandolapril | | A | | 1993 |
| 2 | ACE | Captopril | | | G | 1994 |
| 2 | ACE | Moexipril | | A | | 1997 |
| 2 | ACE | Spirapril | | A | | 1997 |
| 2 | ACE | Imidapril | | A | | 1999 |
| 3 | PPI | Omeprazol | O | | | 1989 |
| 3 | PPI | Lansoprazol | | A | | 1993 |
| 3 | PPI | Pantoprazol | | A | | 1994 |
| 3 | PPI | Rabeprazol | | A | | 1998 |
| 3 | PPI | Omeprazol | | | G | 1999 |
| 3 | PPI | Esomeprazol | | A | | 2000 |

| Nr. | Wirkstoffgruppe | Wirkstoff | Original* | Analogon* | Generikum | Markteinführung |
|-----|-----------------------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|
| 4 | AHI | Terfenadin | O | | | 1982 |
| 4 | AHI | Astemizol | | (A) | | 1985 |
| 4 | AHI | Loratadin | | A | | 1989 |
| 4 | AHI | Cetirizin | | A | | 1990 |
| 4 | AHI | Terfenadin | | | G | 1991 |
| 4 | AHI | Azelastin | | A | | 1994 |
| 4 | AHI | Fexofenadin | | A | | 1997 |
| 4 | AHI | Mizolastin | | A | | 1998 |
| 5 | Beta-Lactamase-Hemmer | Clavulansäure | O | | | 1982 |
| 5 | Beta-Lactamase-Hemmer | Sulbactam | | A | | 1987 |
| 5 | Beta-Lactamase-Hemmer | Sultamicillin | | A | | 1990 |
| 5 | Beta-Lactamase-Hemmer | Tazobactam | | A | | 1993 |
| 5 | Beta-Lactamase-Hemmer | Clavulansäure | | | G | 1999 |
| 6 | OXI | Piroxicam | O | | | 1980 |
| 6 | OXI | Isoxicam | | (A) | | 1983 |
| 6 | OXI | Tenoxicam | | A | | 1987 |
| 6 | OXI | Piroxicam | | | G | 1990 |
| 6 | OXI | Meloxicam | | A | | 1996 |
| 6 | OXI | Lornoxicam | | A | | 1999 |
| 7 | Bisphosphonate | Etidronat | O | | | 1982 |
| 7 | Bisphosphonate | Clondronat | | A | | 1988 |
| 7 | Bisphosphonate | Pamidronat | | A | | 1992 |
| 7 | Bisphosphonate | Etidronat | | | G | 1993 |
| 7 | Bisphosphonate | Tiludronat | | A | | 1996 |
| 7 | Bisphosphonate | Alendronat | | A | | 1996 |
| 7 | Bisphosphonate | Ibandronat | | A | | 1996 |
| 7 | Bisphosphonate | Risedronat | | A | | 2000 |
| 8 | Antiandrogene | Flutamid | O | | | 1984 |
| 8 | Antiandrogene | Flutamid | | | G | 1995 |
| 8 | Antiandrogene | Bicalutamid | | A | | 1996 |
| 9 | BRA | Zopiclon | O | | | 1991 |
| 9 | BRA | Zolpidem | | A | | 1991 |
| 9 | BRA | Zaleplon | | A | | 1999 |
| 9 | BRA | Zopiclon | | | G | 1999 |

| Nr. | Wirkstoffgruppe | Wirkstoff | Original* | Analogon* | Generikum | Markteinführung |
|-----|--------------------------------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|
| 10 | Thrombozytenaggregationshemmer | Ticlopidin | O | | | 1980 |
| 10 | Thrombozytenaggregationshemmer | Clopidogrel | | A | | 1998 |
| 10 | Thrombozytenaggregationshemmer | Ticlopidin | | | G | 1999 |
| 11 | Chinolonantibiotika | Norfloxacin | O | | | 1984 |
| 11 | Chinolonantibiotika | Ofloxacin | | A | | 1985 |
| 11 | Chinolonantibiotika | Enoxacin | | A | | 1987 |
| 11 | Chinolonantibiotika | Ciprofloxacin | | A | | 1987 |
| 11 | Chinolonantibiotika | Temafloxacin | | (A) | | 1992 |
| 11 | Chinolonantibiotika | Pefloxacin | | A | | 1992 |
| 11 | Chinolonantibiotika | Fleroxacin | | A | | 1995 |
| 11 | Chinolonantibiotika | Sparfloxacin | | A | | 1997 |
| 11 | Chinolonantibiotika | Grepafloxacin | | (A) | | 1997 |
| 11 | Chinolonantibiotika | Levofloxacin | | A | | 1998 |
| 11 | Chinolonantibiotika | Trovafoxacin | | (A) | | 1998 |
| 11 | Chinolonantibiotika | Norfloxacin | | | G | 1999 |
| 11 | Chinolonantibiotika | Moxifloxacin | | A | | 1999 |
| 11 | Chinolonantibiotika | Lomefloxacin | | A | | 2000 |

Quelle: IGES

* Wirkstoffe, die am 1.1.2001 nicht mehr am Markt waren, sind in Klammern gesetzt.



Die Erstattung der Kosten von Analog-Präparaten durch die gesetzliche Krankenversicherung ist seit Jahren Gegenstand der Kritik. Es wird beklagt, dass Analog-Wirkstoffe als Innovation gelten, für die aufgrund ihres Patentschutzes höhere Preise durchgesetzt werden können. Demzufolge könnten Einsparungen, die durch die Verordnung preisgünstigerer Generika möglich wären, nicht realisiert werden.

ISBN 3-9808407-1-9

In der vorliegenden Studie ist IGES der Frage nachgegangen, welche medizinische Bedeutung Analog-Wirkstoffen im Rahmen der Arzneimittelversorgung in Deutschland zukommt und welche Auswirkungen sie neben Original-Wirkstoffen und Generika auf die Ausgaben der Krankenkassen in Deutschland haben.