

**Mehrbedarf bei leitliniengerechter Arzneimittel-  
therapie im ambulanten Sektor der gesetzlichen  
Krankenversicherung in Deutschland am Beispiel  
von fünf ausgewählten Krankheitsbildern**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Ute Maria Schreier  
Marl

2005

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Heiner K. Berthold
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Heinz Bönisch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2005

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin  
Geschäftsführer:  
Prof. Dr. med. Heiner K. Berthold

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
2	Studienziel.....	14
3	Methodik.....	15
3.1	Priorisierung der Krankheitsbilder .....	15
3.1.1	Objektives Verfahren.....	15
3.1.2	Subjektives Verfahren .....	18
3.2	Literaturrecherche .....	19
3.3	Kostenberechnung .....	20
3.3.1	Ist-Kosten:.....	22
3.3.2	Soll-Kosten.....	22
3.4	Modellierung anhand von Szenarien.....	23
4	Ergebnis .....	25
4.1	Priorisierung der Indikationen.....	25
4.1.1	Ergebnis der objektiven Priorisierung.....	25
4.1.2	Ergebnis der subjektiven Priorisierung.....	25
4.1.3	Ergebnis aus der Kombination beider Verfahren.....	26
4.1.4	Auswahl der zu berechnenden Krankheitsbilder .....	27
4.2	Berechnung und Hintergrund der Krankheitsbilder.....	27
4.2.1	Tumorschmerz .....	28
4.2.2	Schizophrenie .....	32
4.2.3	Depression .....	36
4.2.4	Koronare Herzkrankheit .....	41
4.2.5	Mukopolysaccharidose Typ I.....	47
5	Diskussion .....	52
5.1	Priorisierung .....	52
5.2	Kostenberechnung und Modellierung.....	53
5.3	Diskussion der Krankheitsbilder .....	56
5.3.1	Tumorschmerz .....	56
5.3.2	Schizophrenie .....	59
5.3.3	Depression .....	63
5.3.4	Koronare Herzkrankheit .....	67
5.3.5	Mukopolysaccharidose Typ I.....	70

5.4	Ausblick.....	71
6	Zusammenfassung.....	74
7	Anhang.....	76
7.1	Tabellen.....	77
7.1.1	Objektive Liste.....	77
7.1.2	Fragebogen und Auswertung.....	81
7.1.3	Kostenberechnung und Modellierung.....	88
7.2	Verzeichnisse.....	107
7.2.1	Tabellenverzeichnis.....	107
7.2.2	Abbildungsverzeichnis.....	108
7.2.3	Abkürzungsverzeichnis.....	108
7.3	Anschreiben an die AkdÄ-Mitglieder.....	110
8	Literaturverzeichnis.....	111

## 1 Einleitung

Das deutsche Gesundheitswesen bietet allen Bürgern einen sehr weitreichenden Versicherungsschutz mit einem nahezu flächendeckenden Angebot an Gesundheitsleistungen und einem hohen Versorgungsstandard. Während aber die technischen Möglichkeiten und die Ansprüche an die medizinische Versorgung zunehmend steigen, stehen finanzielle Mittel für deren Realisierung nur begrenzt zur Verfügung.

Das Wirtschaftlichkeitsgebot ist eine der zentralen Forderungen des Sozialgesetzbuches V (SGB V). Schon die Reichsversicherungsordnung von 1881 forderte: „Leistungen müssen notwendig, ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein und dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten“.

Damit befindet sich das deutsche, wie viele internationale Gesundheitssysteme, in der schwierigen Lage einer breiter werdenden Kluft zwischen dem, was bei uneingeschränkten Ressourcen möglich wäre, und dem, was es sich tatsächlich leisten kann. Es wird zunehmend begonnen, über eine Rationierung in der Medizin zu sprechen. Kritische Stimmen wie Richard Smith<sup>1</sup>, der Herausgeber des British Medical Journal, warnen, dass die Rationierung von Gesundheitsleistungen bedeuten könne, „Patienten eine wirksame Behandlung vorzuenthalten“. „Prioritäten setzen“ klinge politisch akzeptabler, bedeute aber dasselbe.

Träger der Krankenversicherung in der Bundesrepublik Deutschland ist im wesentlichen die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in Form der Allgemeinen Ortskrankenkassen, Ersatzkassen und Betriebskrankenkassen. Mit rund 72 Millionen Versicherten sind gut 87% der Bevölkerung gesetzlich versichert<sup>2</sup>. § 4 SGB I garantiert allen gesetzlich Krankenversicherten ein Recht auf „notwendige Maßnahmen zum Schutz, zur Erhaltung, zur Besserung und zur Wiederherstellung der Gesundheit und Leistungsfähigkeit“. Des weiteren ist die „bedarfsgerechte und gleichmäßige (...) Versorgung der Versicherten“ (§ 70 SGB V) gesetzlich festgehalten.

Die Gesamtausgaben der GKV beliefen sich im Jahr 2002 auf 142,6 Mrd. €. Der Arzneimittelumsatz hatte daran einen Anteil von 16% und betrug 22,7 Mrd. €. Im Ver-

gleich zum Vorjahr kam es bei den Arzneimittelkosten zu einem Anstieg von 6,5% mit einem Umsatzzuwachs von 1,4 Mrd. €<sup>3</sup>.

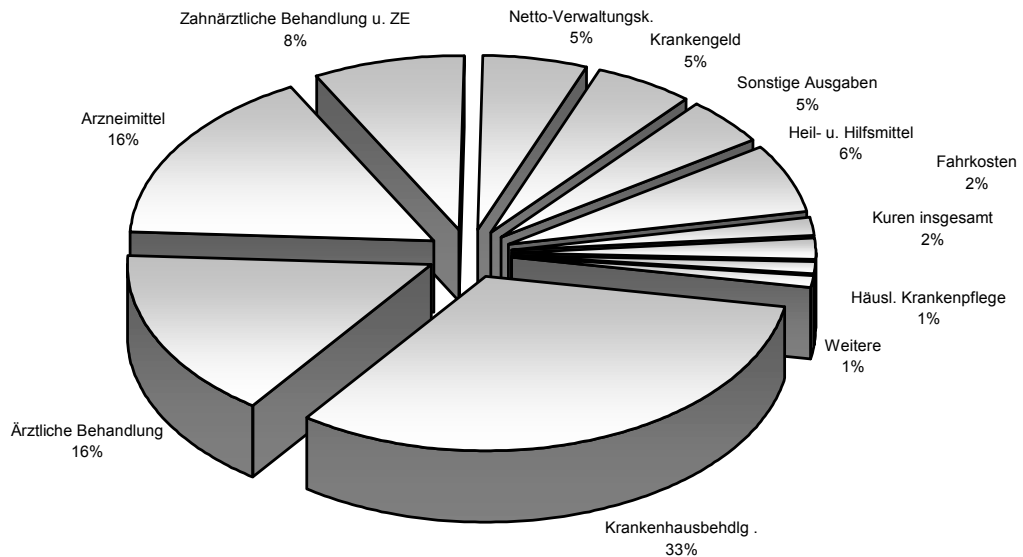


Abb. 1: Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung in 2002 nach Bereichen<sup>4</sup>

In der Analyse der Umsatzentwicklung 2001/2002 fällt auf, dass sowohl die Zahl der Verordnungen als auch die Preise im Vergleich zum Vorjahr stabil geblieben sind und der Umsatzzuwachs von 6,5% somit auf die sogenannte Strukturkomponente zurückzuführen ist, d.h. der Substitution älterer durch neue und teurere Arzneimittel<sup>3</sup>. Im Jahr 2003 konnten vor allem durch das Beitragssicherungsgesetz die Arzneimittelausgaben erstmals seit 1997 wieder gesenkt werden<sup>5</sup>.

Nicht alle neu eingeführten Wirkstoffe sind innovativ. Wegen ihrer Ähnlichkeit zu bereits eingeführten Wirkstoffen werden Präparate, die neue Moleküle mit analogen Wirkungen wie bekannte Arzneimittel enthalten und daher chemische Innovationen ohne einen therapeutischen Zusatznutzen sind, als Me-too-Präparate bezeichnet.

Während auf der einen Seite der steigende Umsatz von den sogenannten Me-too- und Analogpräparaten zu Diskussionen über mögliche Einsparpotentiale führt, stehen auf der anderen Seite die tatsächlich innovativen Mittel. Ihr indikationsgerechter Einsatz ist von belegbarem Nutzen. Zusatzkosten entstehen durch Entwicklungskosten und Patentschutz dieser Mittel.

Eine einheitliche Definition des Begriffs „Innovation“ fehlt. Im wesentlichen kommen zwei verschiedene Ansätze zur Anwendung:

Der ökonomische Ansatz, der u. a. von Wille<sup>6</sup> gewählt wird, verzichtet von vornherein auf die Berücksichtigung pharmakologischer Eigenschaften eines Arzneimittels. Solange der Umsatzzuwachs oberhalb der entsprechenden ATC-Gruppe liegt, wird dem Präparat Innovationscharakter zugebilligt. Somit wird die Innovationskomponente unabhängig von einer pharmakologisch-interpretatorischen Bewertung eines neu entwickelten Arzneimittels bestimmt. Als Maßstab wird der wirtschaftliche Erfolg am Arzneimittelmarkt zu Grunde gelegt. Eine Beurteilung von Therapieprinzipien erfolgt nicht.

Dem gegenüber steht der pharmakologische Ansatz, dessen sich die Mehrzahl der Autoren bedienen, die das Thema „Innovation“ behandeln.

Fricke und Klaus<sup>7</sup> nutzen folgendes Schema zur Klassifizierung von neuen Arzneimitteln:

A	Innovative Struktur oder Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz
B	Verbesserung pharmakologischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien
C	Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten
D	Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert

Tab. 1: Bewertungstabelle neuer Arzneistoffe nach Fricke und Klaus

In den Jahren 1998 bis 2002 wurden 156 neue Arzneistoffe zugelassen und wurden nach Fricke und Klaus bewertet (Abb. 2). Insgesamt wurden in den fünf Jahren 39,1% der neuen Wirkstoffe als innovativ und mit A bewertet, eine Verbesserung pharmakologischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien (B) wurde 20,5% bescheinigt. 40,4% der neuen Wirkstoffe der Jahre 1998-2002 bewerteten Fricke und Klaus mit C oder D.

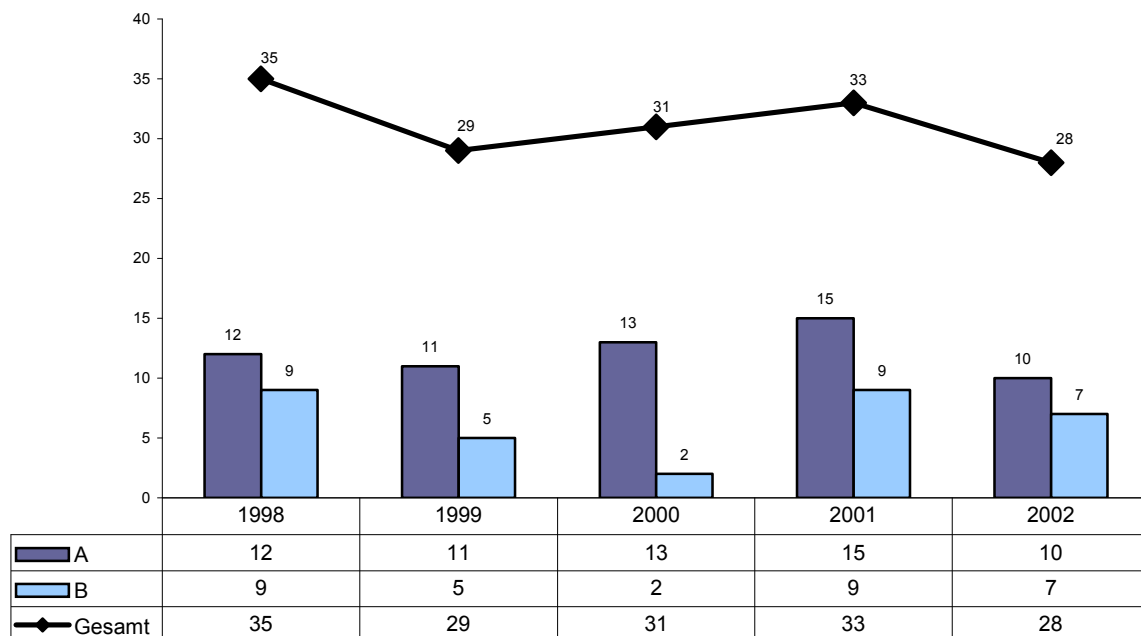


Abb. 2: Einteilung neuer Arzneistoffe der Jahre 1998-2002 nach Fricke und Klaus

Die Einteilung nach Fricke und Klaus wird von den Krankenkassen in Statistiken als Benchmark-Vergleich zur Trennung der Analogpräparate von Innovationen genutzt und ist damit auch Grundlage von Zielvereinbarungen der Ausgabenvolumina für Arzneimittel zwischen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und den Spitzenverbänden der Krankenkassen.

Nicht berücksichtigt wird nach dieser Klassifikation das Nebenwirkungsprofil, obwohl sich gerade hier wichtige Neuerungen der Arzneimittel gerade für Subgruppen von Patienten verbergen können, insbesondere auch im Hinblick auf die Compliance. Eine Neuentwicklung, die für eine kleine Gruppe von Patienten erhebliche Vorteile bietet, unter diesem Gesichtspunkt als klinisch nicht relevant abzuwerten, ist sicherlich abzulehnen.

Der Klassifizierung von Fricke und Klaus vergleichbar ist eine dreistufige Bewertung, die von Mock<sup>8</sup> herausgegeben wird.

Nach Glaeske<sup>9</sup> beweist ein Arzneimittel seinen Innovationscharakter durch Erreichung neuer und relevanter Therapieziele im Rahmen der realen Patientenversorgung, die mit den bislang verfügbaren Mitteln nicht erreicht werden konnten. Als Beispiele nennt er Agalsidase zur Behandlung des Morbus Fabry, Beta-Interferon und Glatirameracetat zur Behandlung der Multiplen Sklerose, Botulinumtoxin zur Behand-

lung des Tortikollis, Alpha-Interferon und Ribavirin zur Behandlung der Hepatitis C, Linezolid zur Behandlung der Pneumonie und atypische Neuroleptika zur Behandlung der Schizophrenie. Als weiteres Kriterium nennt er die Verringerung medizinischer Folgekosten, insbesondere im Hinblick auf vermeidbare therapeutische Interventionen. Dies hat auch Auswirkungen auf die gesamtgesellschaftlichen Kosten.

Nur ein kleiner Teil der von den oben genannten Autoren als „innovativ“ eingestuften Arzneimittel stellt einen bedeutenden Therapiedurchbruch dar, wie er zum Beispiel durch die Entdeckung des Penicillins gelang. Oft vollzieht sich die Entwicklung in kleinen Schritten, die schließlich erst in ihrer Gesamtheit zusätzliche Therapieoptionen ergeben. Ein Beispiel ist die Entwicklung von kardioselektiven Betablockern. Als Nachteil ist in diesem Zusammenhang die dichotome Ausrichtung der pharmakologisch orientierten Klassifikationssysteme zu sehen, die streng in „Innovation“ und „keine Innovation“ unterteilen.

Unter Innovation versteht man im Arzneimittelmarkt die Schaffung neuer Produkte. Dies führt dazu, dass die Arzneimittelversorgung permanent erneuert wird und die medikamentöse Behandlung einstmals unbehandelbarer Erkrankungen zu einer Heilung bzw. zu einer Linderung führt. „Für Gesellschaften, die danach streben, Krankheit und Gebrechen von ihrer Bevölkerung abzuwenden, ist das Ergebnis der Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten der pharmazeutischen Industrie von zentraler Bedeutung“<sup>10</sup>.

Die Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) garantieren dem sozialversicherten Patienten eine qualifizierte ambulante medizinische Versorgung (Sicherstellungsauftrag). Gemeinsam mit den Bundesverbänden der Krankenkassen, der Bundesknappschaft und den Verbänden der Ersatzkassen (VdEK) bildet die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) den Gemeinsamen Bundesausschuss. Gemäß § 84 Abs. 1 SGB V legen die KBV und die Spitzenverbände der Krankenkassen jeweils bis zum 30. November für das folgende Kalenderjahr die Rahmenvorgaben für die Inhalte der Arzneimittelvereinbarung fest.

Die Arzneimittelvereinbarung beinhaltet die Festsetzung des Ausgabenvolumens für die vertragsärztliche Versorgung mit Arznei- und Verbandmitteln, die Vereinbarung

von Versorgungs- und Wirtschaftlichkeitszielen (Zielvereinbarung) und die Festlegung von Sofortmaßnahmen bei sich abzeichnender Überschreitung des vereinbarten Ausgabenvolumens.

Die vorrangig verfolgten Wirtschaftlichkeitsziele liegen in verschiedenen Segmenten des Arzneimittelmarktes. Im generikafähigen Arzneimittelmarkt ist das Wirtschaftlichkeitsziel die Reduktion der Verordnungen teurer Originalpräparate zugunsten von Verordnungen preisgünstiger Generika. Im Segment der Analogpräparategruppen wird eine Reduktion des Verordnungs- und Umsatzanteils der Analogpräparate durch die Verordnung von preisgünstigen Arzneimitteln mit vergleichbarer Wirkung angestrebt und weiterhin eine Verringerung des Verordnungsanteils der nach Schwabe kontrovers diskutierten Arzneimittel<sup>11</sup>.

Für das Ausgabenvolumen wird gemäß § 84 „Arznei- und Heilmittelvereinbarung; Richtgrößen“ die Berücksichtigung eines Anpassungsfaktors für den wirtschaftlichen und qualitätsgesicherten Einsatz innovativer Arzneimittel vereinbart. Im Jahr 2003 lag der Anpassungsfaktor für innovative Arzneimittel im regionalen Durchschnitt der Kassenärztlichen Vereinigungen bei 4,7%.

Diese Innovationskomponente soll dabei den finanziellen Spielraum schaffen, der erforderlich ist, um den anerkannten medizinischen Fortschritt für den Patienten verfügbar zu machen<sup>12</sup>. Einerseits werden Einsparungen durch Umstellung von Originalpräparaten auf Generika, Substitution von Analogpräparaten durch vergleichbare Wirkstoffe und Verzicht auf umstrittene Arzneimittel gegengerechnet und damit einer Fehl- und Überversorgung Rechnung getragen. Andererseits fehlt die Berücksichtigung der Unterversorgung, wie sie durch den Sachverständigenrat der Konzierten Aktion im Gesundheitswesen im Band III zur „Über,- Unter- und Fehlversorgung“ insbesondere zur Situation chronisch Kranker festgestellt wird.

Zu Art und Umfang medizinischer Versorgung fehlt es in der Literatur an aktuellen wissenschaftlich zuverlässigen Angaben. Die Übertragung ausländischer Studien auf deutsche Verhältnisse ist aufgrund der direkten strukturellen Einflüsse von Gesundheitssystemen auf Angebot und Nachfrage nur sehr bedingt möglich. Epidemiologi-

sche Untersuchungen haben aber regionale Versorgungsungleichmäßigkeiten gezeigt.

Zur Begründung des finanziellen Mehrbedarfes sind bereits zahlreiche Studien zu den unterschiedlichsten Indikationen durchgeführt worden<sup>13</sup>. Es gilt zu differenzieren zwischen den von der Industrie initiierten Arbeiten mit vorrangig merkantilen Interessen und wenigen neutralen und unabhängigen Studien, bei denen der Patient im Vordergrund steht. Auch die KBV hat für eine Auswahl von 14 Indikationen den Mehrbedarf für das Jahr 2003 errechnet<sup>14</sup>.

Prioritäten sind dort zu setzen, wo Bedarf besteht. Medizinischer Versorgungsbedarf ist nicht zu verwechseln mit der jeweils aktuellen Versorgung, ihrer Nachfrage oder ihrem Angebot. Bezogen auf den Arzneimittelsektor kann Bedarf dort aufgezeigt werden, wo mit einer verfügbaren leitliniengerechten Therapie eine Erkrankung wirkungsvoller als bisher zu behandeln wäre. Bedarf setzt ein Nutzenpotential für die Kranken und Gefährdeten voraus<sup>15</sup>.

Dieses Nutzenpotential ist dort besonders groß, wo eine Unterversorgung in Bezug auf eine nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis erfolgte, leitliniengerechte Behandlung nachgewiesen werden kann. Eine Unterversorgung liegt also auch und gerade in Bereichen vor, wo innovative Arzneimittel einen neuen Therapieansatz ermöglichen.

Für die Ausweitung des Versorgungsbedarfs werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht: Die demographische Entwicklung („Alterung“) der Bevölkerung, die Zunahme chronischer Krankheiten und Residuen, der sich weiter beschleunigende medizinisch-technologische Fortschritt sowie wachsende Ansprüche an solidarisch finanzierte Gesundheitsleistungen. Die geforderte und noch nicht überall vollständig realisierte leitliniengerechte Versorgung der Versicherten mit Arzneimitteln bedeutet somit einen erheblichen finanziellen Mehrbedarf.

Bestehenden Mehrbedarf aufzuzeigen ist allerdings problembehaftet. Von Seiten der gesetzlichen Krankenkassen und auch von politisch Verantwortlichen wird die Unvermeidbarkeit der Rationierung gerne geleugnet. Dabei wird häufig betont, dass viele medizinische Behandlungsmethoden unwirksam sind. Wenn, so lautet die Ar-

gumentation, alles unterlassen würde, was nicht nachweislich wirksam ist, bestünde keine Notwendigkeit, Leistungen zu rationieren. Das Fehlen von Wirksamkeitsnachweisen ist jedoch nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis der Wirkungslosigkeit<sup>1</sup>.

Für viele Indikationsgebiete wurden innovative Arzneimittel entwickelt, die laut internationaler Leitlinien als Standardtherapie definiert wurden.

Der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen<sup>16</sup> beschrieb in seinem Gutachten 1997, dass Ziele des Fortschritts in der Medizin und im Gesundheitswesen Verbesserungen der Gesundheit und/oder der Wohlfahrt bedeuten.

Zur Unterstützung der Konzertierten Aktion erstellt der Sachverständigenrat Jahresgutachten, in denen die Entwicklung in der gesundheitlichen Versorgung mit ihren medizinischen und wirtschaftlichen Auswirkungen analysiert werden. Prioritäten für den Abbau von Versorgungsdefiziten unter Berücksichtigung der finanziellen Rahmenbedingungen und vorhandenen Wirtschaftlichkeitsreserven werden entwickelt und Möglichkeiten der Weiterentwicklung des Gesundheitswesens aufgezeigt.

Im dritten Teil des Gutachtens von 2001 wird für folgende Indikationen eine Unterversorgung aufgezeigt: COPD/Asthma, das Mamma-Karzinom als Beispiel für onkologische Erkrankungen, chronische Schmerzen, Depression, Hypercholesterinämie, Hypertonie und die Versorgung mit Thrombozytenaggregationshemmern.

Für die Entstehung einer medizinischen Unterversorgung können unterschiedliche Gründe angebracht werden. Schöffski<sup>13</sup> stellt folgende Elemente vor: Die aktuelle Ausgabenbegrenzung des Staates führt kurzfristig zu suboptimaler Behandlung und langfristig zu ökonomischen Verlusten. Pharmafirmen sind in erster Linie an Profit interessiert und haben einen großen Einfluss auf das Verordnungsverhalten der Ärzte. Sie betreiben die Vermarktung ihrer Produkte auch über den Zeitpunkt hinaus, wo es bereits neue und bessere Therapiemöglichkeiten gibt und erschweren die Marktposition innovativer Mittel durch Überschwemmen des Marktes mit generischen Präparaten. Ärzte sind leider nicht immer ausreichend durch Fortbildungen über innovative Therapiemöglichkeiten und ihre Dosierungen unterrichtet und tragen dadurch ebenso zu der Entstehung einer Unterversorgung bei, wie sie oft passiv durch die knappen Budgetierungen zum Verschreiben der billigsten Therapieoption gezwungen werden. Patienten benötigen ausreichende Informationen über Behandlungsmöglich-

keiten. Der persönliche und kulturelle Hintergrund sowie finanzielle Aspekte spielen für die Verbreitung neuer Therapien eine entscheidende Rolle.

In der ökonomischen Betrachtung wird unter Fortschritt eine Verbesserung des Verhältnisses von Ressourceneinsatz (Kosten) und gesundheitlichem Ergebnis (Nutzen), d.h. einer Erhöhung der Wirtschaftlichkeit, auch in Bezug auf die Leistungserbringung verstanden. Beide Effekte sind letztlich wohlfahrtssteigernd.

Durch die Qualitätssicherung werden Leitlinien nicht nur passiv gestreut, sondern zum Beispiel im Rahmen der Disease Management Programme (DMP) zur obligaten Grundlage der Therapie gemacht. Leitliniengerechte Therapie ist jedoch nicht zwangsläufig mit einer Kostenreduktion verbunden. Auch wenn durch Vermeidung umstrittener Arzneimittel Einsparpotentiale realisiert werden können, entstehen Kosten durch eine intensive Versorgung der Patienten. Zur Quantifizierung dieser Kosten wurde die vorliegende Studie erstellt.

## **2 Studienziel**

Mit dieser Studie wird aufgezeigt, dass eine leitlinienbasierte Arzneimitteltherapie mit finanziellen Belastungen verbunden ist. Auch wenn evidenzbasierte Therapie gerne als Argument zur Kostenreduktion gebraucht wird, verursacht eine qualitativ hochwertige Versorgung der Patienten Kosten.

Besondere Schwerpunkte der Studie sind innovative Arzneimittel, eine leitlinienbasierte Therapie und die Beachtung einer Unterversorgung bei fünf ausgewählten Krankheitsbildern (Kap. 4.1).

Anhand einer Kostenanalyse wird der Mehrbedarf einer leitliniengerechten Arzneimitteltherapie im ambulanten GKV-Bereich für das Jahr 2004 beispielhaft quantifiziert.

Um die Komplexität der Mehrbedarfsberechnung zu veranschaulichen, wurden konservative und innovative Behandlungsszenarien entwickelt und berechnet.

Die Studie verfolgt das Ziel, anhand verschiedener Behandlungsannahmen einen Mehrbedarfsbereich zu definieren.

### **3 Methodik**

In Kapitel drei wird der Priorisierungsprozess beschrieben, durch den fünf Krankheitsbilder ausgewählt werden, bei denen der Mehrbedarf quantifiziert werden soll. Anschließend wird dargelegt, wie eine Literaturrecherche zur Epidemiologie, Versorgung, den Hintergründen und zu Kostenstudien durchgeführt wurde. Danach wird die Methodik der Mehrbedarfsberechnung erläutert.

#### **3.1 Priorisierung der Krankheitsbilder**

In einem Priorisierungsprozess sollen Krankheitsbilder ermittelt werden, denen eine große individual- oder bevölkerungsmedizinische sowie wirtschaftliche Bedeutung zukommt.

In der Health-Technology-Assessment-Forschung wurden in der Vergangenheit unterschiedliche Methoden zur Priorisierung entwickelt. Beispiele sind die Vorgehensweise von NICE<sup>17</sup>, SIGN<sup>18</sup> oder DIMDI<sup>19</sup>. In Ermangelung eines allgemein anerkannten Priorisierungsverfahrens wurde in der vorliegenden Studie eine Kombination aus einer objektiven und subjektiven Vorgehensweise gewählt. In der objektiven Priorisierung erfolgt die Eingrenzung aus der Gesamtheit möglicher Krankheitsbilder nach allgemein wissenschaftlichen Kriterien. Zur weiteren Eingrenzung wurde im subjektiven Verfahren eine Expertenbefragung durchgeführt.

##### **3.1.1 Objektives Verfahren**

Als Grundlage für das objektive Verfahren wurde die Gesamtheit möglicher Krankheitsbilder, repräsentiert durch den ICD-10-Katalog, auf die wichtigsten Erkrankungen reduziert. Auswahlkriterium war die Möglichkeit einer medikamentösen Therapie. Erkrankungen, die stationär bzw. in spezialisierten Zentren behandelt werden, und deren Kosten somit nicht dem ambulanten GKV-Sektor zugeordnet werden können, wurden ausgeschlossen. Das Resultat ist die objektive Liste (Kap. 7.1.1).

Zur Bewertung der objektiven Liste wurde ein Verfahren entwickelt.

Als Grundkriterien und Voraussetzung, auf die Priorisierungsliste zu kommen, wurden die Annahme einer Unterversorgung sowie die Existenz eines Arzneimittels mit positiver Klassifikation als innovatives Arzneimittel nach Fricke und Klaus bestimmt. Weitere Zusatzkriterien bezogen epidemiologische, ökonomische sowie ethische Gesichtspunkte ein.

Kriterium	
Grundkriterien	Zulassung eines innovativen Arzneimittels seit 1998
	Unterversorgung von SVR konstatiert
Zusatzkriterien	Arzneimittel laut AVR 03 unter den Top Ten der Verordnungssteigerungen in 2002
	Lebenszeitinzidenz > 5%
	Orphan Disease
	Therapie mit Spezialpräparaten

Tab. 2: Objektive Kriterien zur Priorisierung

### Unterversorgung

Wo eine Unterversorgung besteht, wird in Anbetracht der Forderung nach einer leitliniengerechten Versorgung in Zukunft mehr Geld bereitgestellt werden müssen.

Das Gutachten des Sachverständigenrates<sup>20</sup> zum Thema der Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit von 2001 dient als neutrale und unabhängige Grundlage für dieses Kriterium. Die sieben bearbeiteten Themen des Gutachtens gehen in den Priorisierungsprozess ein. Diese Themen sind: ischämische Herzerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, chronische obstruktive Lungenerkrankung einschließlich Asthma, Rückenleiden, Krebserkrankungen und depressive Störungen.

### Einstufung als innovatives Arzneimittel

Der indikationsgerechte Einsatz innovativer Arzneimittel ist für den Patienten von belegbarem Nutzen und daher medizinisch wünschenswert.

Da keine einheitliche Definition zur Abgrenzung von Innovationen und Analogpräparaten existiert, wurde die rein pharmakologische Bewertung nach Fricke und Klaus<sup>7</sup> gewählt. Die Indikationen, zu denen seit 1998 Wirkstoffe zugelassen und nach Fricke und Klaus als innovativ bewertet wurden, kamen auf die Wertungsliste.

### **Verordnungszunahme**

Als Hinweis auf einen steigenden Bedarf wurden die zehn Indikationsgruppen ausgewählt, die nach Schwabe und Paffrath<sup>3</sup> im Jahr 2002 die höchsten prozentualen Verordnungsanstiege zu verzeichnen hatten. Dies ist sicher nur eine Möglichkeit, den wachsenden Anteilen des Arzneimittelmarktes Rechnung zu tragen.

### **Epidemiologie**

Als Maß der Betroffenheit der gesamten Bevölkerung ist zur Bewertung eine Lebenszeitinzidenz von > 5% herangezogen worden.

### **Orphan Drug-Status**

Als »Orphan Disease« gelten Krankheiten, die bei weniger als fünf von 10.000 Personen auftreten oder bestimmte wirtschaftliche Kriterien aufweisen<sup>21</sup>. Die Entwicklung spezifisch wirkender Arzneistoffe für Orphan Diseases führt durch die begrenzte Anzahl potentieller Patienten zu sehr hohen Preisen, auch wenn die Entwicklung und Markteinführung von Orphan Drugs vom Gesetzgeber bevorzugt behandelt werden. So besteht für registrierte Orphan Diseases zum Beispiel ein exklusives Vermarktungsrecht für das ausgewiesene therapeutische Anwendungsgebiet über einen Zeitraum von zehn Jahren.

Das angegebene innovative Arzneimittel stellt oft die einzige Therapiemöglichkeit für die entsprechende, zumeist schwerwiegend verlaufende Krankheit, dar. Die Versorgung mit diesem Arzneimittel sollte aus ethischen Gründen gewährleistet sein.

### **Spezialpräparate**

Spezialpräparate sind nach Schwabe und Paffrath<sup>3</sup> Arzneimittel, die in der Regel für spezielle Therapieverfahren in klinischen Zentren eingesetzt werden und später in der ambulanten Nachsorge weiterverordnet werden. Typische Beispiele sind Präparate aus der Immunologie oder Onkologie, der antiretroviralen Therapie und der Blut-

bildungs- und Blutgerinnungsmittel. Wegen der kleinen Verordnungsvolumina sind die Spezialpräparate besonders teure Arzneimittel.

Mit einem Umsatzvolumen von 3,8 Mrd. € haben die Spezialpräparate im Jahr 2002 17% des Gesamtmarktes erreicht, während die Verordnungen dieses Bereichs nur 1,5% des Gesamtbereichs ausmachen.

Eine zunehmende Verlagerung von teuren Spezialpräparaten aus dem stationären Sektor in die ambulante Praxis, so z. B. bei AIDS, onkologischen Erkrankungen, Multipler Sklerose und Hepatitis B und C wird eine zunehmende Kostenverschiebung in den ambulanten Sektor bewirken.

### **Entwicklung des Fragebogens**

Durch die Bewertung der objektiven Liste anhand der oben genannten Kriterien wurde ein Fragebogen mit 38 Krankheitsbildern für die subjektive Priorisierung entwickelt. Es wurden alle Indikationen einbezogen, die im objektiven Verfahren mindestens einem Grundkriterium sowie einem Nebenkriterium zu zuordnen waren.

Außerdem wurde die Liste durch die Indikationen Schizophrenie und Morbus Parkinson ergänzt. Die durch Schizophrenie bedingten direkten Behandlungskosten und in besonderem Maße die indirekten Kosten durch Produktivitäts- und Einkommensausfälle der meist jungen Patienten sind beträchtlich und belaufen sich nach Studien aus verschiedenen Ländern auf etwa 0,2 bis 0,4% des Bruttosozialproduktes. In der Bundesrepublik Deutschland werden diese Kosten auf bis zu 9 Mrd. € pro Jahr geschätzt<sup>22</sup>. Die Schizophrenie ist damit die teuerste psychische Erkrankung. Ihre direkten und indirekten Kosten sind mit denen vergleichbar, die durch Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus oder Herzerkrankungen entstehen. Morbus Parkinson ist eine schwerwiegende neurologische Erkrankung, die eine intensive Arzneimitteltherapie erfordert und somit zu hohen Kosten führt.

### **3.1.2 Subjektives Verfahren**

Ziel des subjektiven Verfahrens war die Auswahl von fünf zu berechnenden Krankheitsbilder anhand einer Expertenbefragung.

Im Rahmen der vorliegenden Studie ist eine Mehrbedarfsberechnung nur beispielhaft bei einigen wenigen Krankheitsbildern möglich. Die vier von den Mitgliedern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) mit der höchsten Priorität bewerteten Erkrankungen wurden berechnet. Als Ergänzung wurde die höchst bewertete Orphan Disease beigefügt. Hier sollte gezeigt werden, dass nicht nur die sogenannten „Volkskrankheiten“, wie Diabetes mellitus oder die koronare Herzkrankheit, zu hohen Behandlungskosten führen. Durch extrem hochpreisige Arzneimittel entstehen der GKV auch bei Erkrankungen mit sehr niedriger Prävalenz zu berücksichtigende Kosten.

Der im objektiven Verfahren entwickelte Fragebogen mit 38 Krankheitsbildern (Kap. 7.1.2) wurde den etwa 140 Mitgliedern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft als Sachverständigen zugesandt. Eine Kopie des erläuternden Anschreibens befindet sich im Anhang (Kap. 7.3).

Die Fragebogen sollten entsprechend den Kategorien „sehr wichtig“, „wichtig“, „weniger wichtig“, „unwichtig“ und „keine Meinung“ beurteilt werden. Für die Auswertung wurden für die Kategorie „sehr wichtig“ 2 Punkte, für „wichtig“ 1 Punkt, für „weniger wichtig“ –1 Punkt und für „unwichtig“ –2 Punkte verteilt. Für die Kategorie „keine Meinung“ erfolgte keine Punktvergabe. Wurde eine Indikation nicht bewertet, erfolgte automatisch die Bewertung für „keine Meinung“. Fragebögen, bei denen Indikationen mehrfach bewertet wurden, wurden aus der Auswertung genommen.

### **3.2 Literaturrecherche**

Bei der Literaturrecherche für die zur Berechnung benötigten Daten wurde auf eine Vielzahl von Medien zurückgegriffen. Mit Hilfe der online verfügbaren medizinischen Recherchertools MedPilot und PubMed wurde themenbezogen nach Veröffentlichungen recherchiert. Das deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bietet im Internet den Zugriff auf mehr als 70 medizinische Datenbanken. Zur Literaturrecherche wurden insbesondere die Datenbanken MEDLINE, MEDLINE Alert, EMBASE, EMBASE Alert, Cochrane Library-CENTRAL, DHTA-Datenbank und die Springer- sowie die Thieme-Verlagsdatenbank verwendet. Internetsuchmaschinen wie Yahoo und Google ergänzten die allgemeinen Recherchen.

Die Arzneiverordnungs-Reporte sowie die medizinischen Journale lagen in gedruckter Form vor.

Für die epidemiologischen Daten wurde ein bevorzugter Recherche-Zeitraum der letzten fünf Jahren festgelegt. Existierten keine Daten, die seit Jahresanfang 1998 publiziert wurden, wurde der Recherche-Zeitraum auf maximal zehn Jahre erweitert.

Zur Ist-Kostenberechnung waren aktuelle Daten und die Einbeziehung von Arzneimittelinnovationen unabdingbar. Der Zeitraum der Datenerfassung sollte ein Jahr nicht überschreiten. Herangezogen wurden der Arzneiverordnungs-Report 2004 mit den Verschreibungsdaten von 2003 sowie die Ausgaben des 1.–4. Quartals 2003 des Verschreibungsindex für Pharmazeutika des IMS Health, Frankfurt<sup>24</sup>.

Als Berechnungsgrundlage für die Preise der Arzneimittel wurde die AMIS-Datenbank 2. Quartal 2003 verwandt.

Bei der Auswahl der Leitlinien musste sowohl die Aktualität beachtet als auch ein Gleichgewicht zwischen innovativ ausgerichteten und eher konservativen Leitlinien gefunden werden. Um die Unabhängigkeit von merkantil ausgerichteten Interessensgruppen zu erreichen, wurde vorzugsweise auf die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zurückgegriffen. Ersatzweise kamen Leitlinien von NICE zum Einsatz. Erst in zweiter Linie wurden Leitlinien der großen Internationalen Fachgesellschaften verwandt.

Als Software kamen die Programme Word 2000 und Excel 2000 zum Einsatz.

### **3.3 Kostenberechnung**

Zu den einzelnen Indikationen wurde eine kurze Einführung zur Symptomatik, Epidemiologie und zum aktuellen Stand der Behandlungsmöglichkeiten und der Leitlinien in Deutschland erarbeitet. Probleme in der Therapie, nicht selten Gründe für eine bestehende Unterversorgung, wurden zusammengestellt. Die ökonomische Bedeutung des Krankheitsbildes wurde herausgearbeitet. Anschließend erfolgte die eigentliche Berechnung der Kosten.

Aspekt	Quelle
Epidemiologie	Originalarbeiten, Statistisches Bundesamt
Leitlinien, Therapie und Ansprechraten	Originalarbeiten, AkdÄ, ÄZQ
Verordnungen, Umsätze	AVR 2004, GKV-Index, VIP
Kosten für Arzneimittel	AMIS 2. Quartal 2003/2004

Tab. 3: Recherchequellen

Der Mehrbedarf wurde gemäß der Grafik (Abb.3) als die Differenz der Soll- zu den Ist-Kosten errechnet.

Die Berechnungsweise für die Ist- und Soll-Kosten erfolgte in unterschiedlicher Weise. Im Verlauf der Auswertung der Kostenberechnung der Indikationen wurde zwar durch Aufzeigen der Wirtschaftlichkeitsreserven ein gewisses Maß an Einsparpotentialen innerhalb des Mehrbedarfs angegeben, jedoch liegt das Kalkulieren allgemeiner Einsparpotentialen oder das Aufrechnen indirekter Krankheitskosten nicht im Rahmen der Studie.

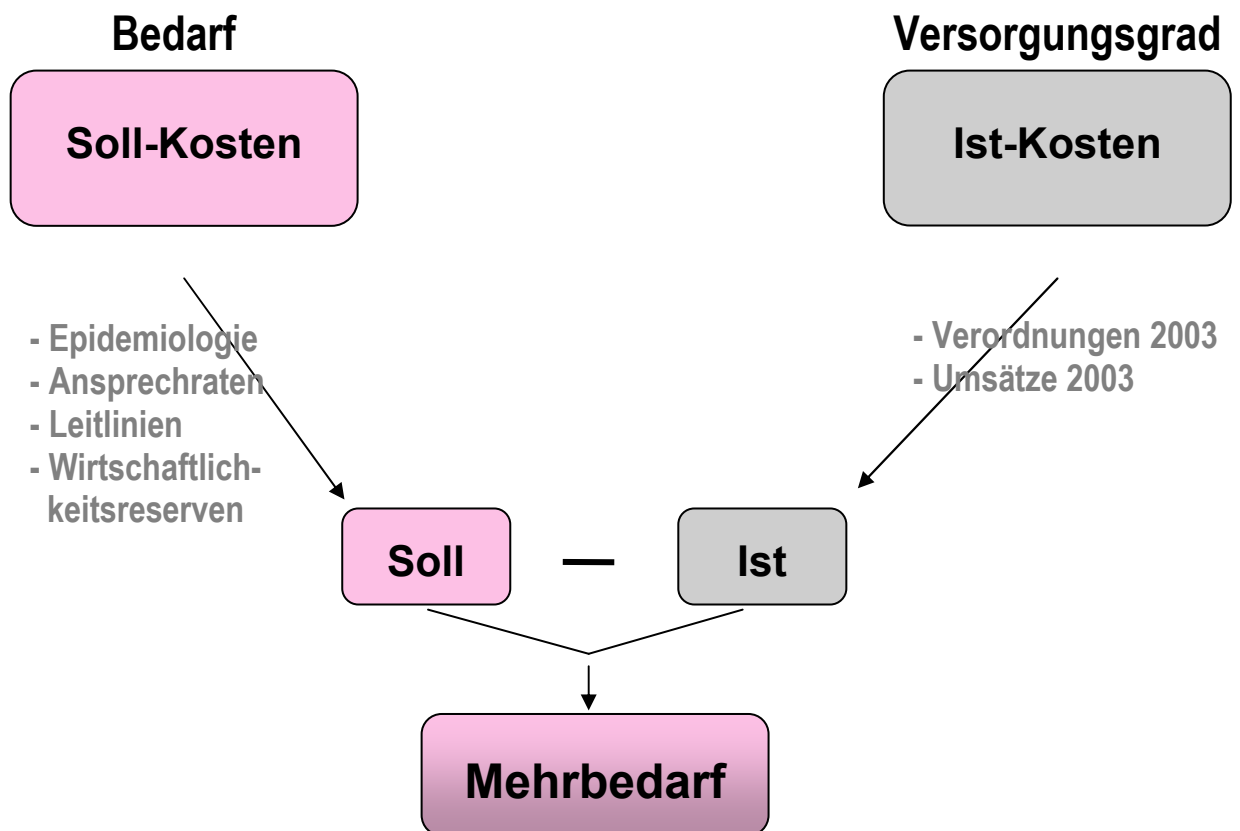


Abb. 3: Schematische Darstellung der Mehrbedarfsberechnung

### **3.3.1 Ist-Kosten**

Den Ist-Kosten wurden die Verordnungszahlen des Jahres 2003 gemäß dem Verschreibungsindex für Pharmazeutika (VIP) des IMS Health<sup>24</sup> für die verschiedenen Indikationen zugrunde gelegt. Diese Zahlen beinhalten nur Verordnungen unabhängig von den Packungsgrößen oder der Wirkstoffdosis. Sie sind jedoch diagnosebezogen. Anschließend erfolgte eine Abgleichung mit den Verordnungs- und Umsatzzahlen für 2003 durch den Arzneiverordnungs-Report 2004<sup>5</sup>. Hierbei wurde durch die Umsatzzahlen auf die Ist-Kosten zurückgeschlossen.

### **3.3.2 Soll-Kosten**

Die Quantifizierung des Bedarfs wurde unter Einbeziehung der Wirtschaftlichkeitsreserven wie dem Einsatz von Generika oder Reimporte sowie der Vermeidung der umstrittenen Arzneimittel durchgeführt. Zur Berechnung wurde eine evidenzbasierte Therapie nach aktuellen Leitlinien angenommen. Um die Unabhängigkeit zu garantieren, wurde vorzugsweise auf die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft als Leitlinien zurückgegriffen. Bei Fehlen von Therapieempfehlungen für die jeweilige Indikation wurden Leitlinien von NICE, SIGN oder großen unabhängigen Fachgesellschaften ausgewählt. Lagen entsprechende Leitlinien nicht vor, wurde auf Angaben zur Indikation in der Fachinformation zurückgegriffen (Zulassungsindikation).

Die Berechnung der Therapie erfolgte in konservativer Weise, was bedeutete, dass von den jeweils vorhandenen Generika die Präparate des unteren Preisniveaudrittels und in einer der jeweiligen Therapie angepassten preisgünstigsten Verschreibungsform (Darreichungsform wie Packungsgröße) zur Berechnung herangezogen wurden. Die Wirkstoffdosis wurde den gewählten Leitlinien entnommen. Ersatzweise wurde auf die definierten Tagesdosen der WHO zurückgegriffen. Die Preise der Arzneimittel wurden der AMIS-Datenbank 2. Quartal 2004 entnommen.

Nicht verschreibungspflichtige oder umstrittene Arzneimittel, die nicht in der Erstattungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung liegen, wurden in den Berechnungen nicht berücksichtigt.

Basis der Berechnungen war die neue Gesetzgebung, u. a. das GKV-Modernisierungsgesetz (GMG).

Somit wurden die jeweils günstigsten Tages- und Jahrestherapiekosten eines Wirkstoffes ermittelt.

### **3.4 Modellierung anhand von Szenarien**

Für die prozentuale Gewichtung der Wirkstoffe wurden sowohl konservative als auch innovative Szenarien entwickelt.

Basis der Szenarien war zunächst das Verordnungsverhalten der niedergelassenen Ärzte, wie es sich in den Verordnungszahlen im VIP 2003 widerspiegelt. Gemäß den verwandten Leitlinien erfolgte eine Modifikation. Das Verordnungsverhalten der niedergelassenen Ärzte wurde somit vom Handelsnamen des Arzneimittels auf den Wirkstoff reduziert. Anschließend erfolgte die Kostenberechnung mit der prozentualen Gewichtung dieses Wirkstoffes entsprechend dem Anteil im VIP im Jahr 2003. Eine Auswahl aus den von der Leitlinie empfohlenen Wirkstoffen nach Kostengesichtspunkten erfolgte somit nicht. Eine eventuell bestehende Überversorgung bezüglich nicht erstattungsfähiger Arzneimittel oder auch bezüglich nicht empfohlener Wirkstoffe wurde allerdings nicht übernommen.

Nach Empfehlungen aus der Literatur erfolgten weitere Modifikationen. Im AVR<sup>3</sup> werden zu den einzelnen Wirkstoffgruppen Leitsubstanzen genannt. Eine stärkere Gewichtung dieser Substanzen im Verordnungsverhalten der niedergelassenen Ärzte ist unter pharmakologischen Gesichtspunkten erwünscht. Entsprechend erfolgte die Zusammensetzung von Szenarien. Auch Kostengründe flossen in die Gestaltung der Modellierung mit ein. Nicht selten werden in den zur Berechnung verwandten Leitlinien ganze Wirkstoffgruppen gleichberechtigt nebeneinander gestellt. Hier bestand die Möglichkeit in einem Szenario einen kostengünstigeren Wirkstoff stärker zu gewichten. Voraussetzung war allerdings eine gute Belegung der Wirksamkeit anhand der Studienlage mit einer möglichst hohen Evidenzkategorie.

Durch pharmakologische Innovationen entstehen neue Behandlungsmöglichkeiten für Patienten. Ein Beispiel ist die Laronidase, die erstmalig einen kausalen Behand-

lungsansatz für Patienten mit Mukopolysaccharidose bietet. Aber auch Verbesserungen im Nebenwirkungsspektrum von Wirkstoffen bedeuten im Hinblick auf Patienten-Compliance Fortschritte in der Arzneimitteltherapie. Insbesondere bei chronischen Erkrankungen ist eine oft jahrelange Therapie notwendig. Eine Reduzierung der Therapieabbrüche durch eine verbesserte Verträglichkeit von neuen Wirkstoffen kann die Relapse-Rate verringern und somit die Lebensqualität der Patienten erhöhen.

Bis sich Arzneimittelinnovationen in der Praxis durchsetzen vergehen oft Jahre. Diese Entwicklung verläuft in den unterschiedlichen Gesundheitssystemen der Industrienationen aufgrund anderer Voraussetzungen uneinheitlich. Hier ist der Vergleich bei der Gewichtung von innovativen Therapieschemata anderer Staaten mit den Verhältnissen in Deutschland hilfreich.

Zur Gewichtung der Arzneimittel der beiden psychiatrischen Indikationen wurden die psychiatrisch tätigen Mitglieder der AkdÄ in einem Telefoninterview mit offener Fragestellung befragt. Die beiden Endpunkte der Bandbreite der Aussagen flossen in jeweils ein konservatives und ein innovatives Szenario ein. Aber auch bei der Gewichtung von Wirkstoffen in der Berechnung der internistischen Indikationen war die Expertenmeinung von Mitgliedern der AkdÄ beteiligt.

Natürlich spielen für die Kostenberechnung nicht nur die Kosten einzelner Wirkstoffe und ihre Gewichtung, sondern auch die Höhe der Prävalenz des berechneten Krankheitsbildes eine erhebliche Rolle. Valide Prävalenzdaten sind in Deutschland jedoch nicht für alle Erkrankungen vorhanden. Die Übertragung ausländischer Prävalenzahlen ist nur bedingt möglich. Zu unterschiedlich sind oft die Verhältnisse. In Ermangelung epidemiologischer Grundlagenstudien geben Schätzungen Bereiche an, in denen die tatsächliche Prävalenz vermutet wird. Somit wurde eine Sensitivitätsanalyse der Szenarien mit unterschiedlichen Prävalenzangaben aus der Literatur angefertigt.

## **4 Ergebnisse**

Es folgt die Berechnung des Mehrbedarfs zu den Indikationen, die durch die Priorisierung bestimmt wurden.

### **4.1 Priorisierung der Indikationen**

Ziel der Priorisierung war die Auswahl der fünf zu berechnenden Krankheitsbilder. An ihnen wurde beispielhaft der finanzielle Bedarf einer leitliniengerechten Therapie auf dem Preisniveau des Jahres 2004 ermittelt.

#### **4.1.1 Ergebnis der objektiven Priorisierung**

Durch die Reduktion des ICD-10-Katalogs auf die wichtigsten ambulant medikamentös behandelbaren Erkrankungen entstand eine Liste mit 80 Indikationen (Tabelle 5), die entsprechend dem im Kapitel 3.1.1 beschriebenen Verfahren bewertet wurden. Ergebnis der objektiven Priorisierung ist somit ein Fragebogen mit 38 Indikationen (Tabelle 6), der den 140 Mitgliedern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Beurteilung zugesandt wurde. Die Liste mit dem Ergebnis der objektiven Priorisierung, der aus ihr entwickelte Fragebogen sowie das mit ihm versandte erläuternde Anschreiben befinden sich im Anhang.

#### **4.1.2 Ergebnis der subjektiven Priorisierung**

140 Fragebögen wurden verschickt. 78 Rückmeldungen lagen vor. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 56%. 72 der ausgefüllten Fragebögen konnten entsprechend den Kriterien ausgewertet werden. Vier Fragebögen mussten wegen sachlicher Fehler aus der Wertung genommen werden. Zwei Mitglieder haben sich entschuldigt.

Das Ergebnis der Wertung durch die Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die Punktbewertung werden im Anhang dokumentiert (Tabelle 6).

#### **4.1.3 Ergebnis aus der Kombination beider Verfahren**

1. Chronische Schmerzen
2. Schizophrenie
3. Depression
4. KHK
5. Gastritis inkl. Ulkuskrankheit
6. Migräne
7. Hypertonie
8. HIV
9. Hepatitis C
10. Diabetes mellitus
11. Morbus Parkinson, Rheumatoide Arthritis
12. Schlaganfall
13. Morbus Alzheimer
14. Mamma-Karzinom
15. COPD
16. Hepatitis B, Leukämie
17. Multiple Sklerose
18. Pulmonale Hypertonie
19. Colon-Karzinom, Morbus Crohn, Neutropenie
20. Transplantatnachsorge
21. Asthma
22. Anämie
23. Pneumonie, Mukopolysaccharidose I
24. Morbus Gaucher, Tumorinduzierte Hyperkalzämie
25. Morbus Fabry
26. Atopische Dermatitis
27. Osteoporose, Hypercholesterinämie
28. Harninkontinenz
29. Harnstoffzyklusdefekt
30. Influenza
31. Infertilität

#### **4.1.4 Auswahl der zu berechnenden Krankheitsbilder**

Wie in Kapitel 3.1.2 geschildert, sollen die vier von den Mitgliedern der AkdÄ am höchsten bewerteten Indikationen berechnet werden. Mit großem Abstand vor allen weiteren Indikationen wurde der chronische Schmerz genannt. Hier zeigt sich, dass die bestehende Unterversorgung in der Schmerztherapie bereits tief im Bewusstsein der Ärzteschaft verankert ist. An zweiter und dritter Stelle folgen mit der Schizophrenie und der Depression zwei psychiatrische Krankheitsbilder. Ein Grund hierfür mag ein möglicher nervenheilkundlicher Schwerpunkt bei der Zusammensetzung der AkdÄ-Mitglieder sein. Dass Bedarf für eine Mehrbedarfsberechnung bei der Schizophrenie gesehen wird, kann jedoch auch in der teilweise sehr offensiv geführten Diskussion über den Stellenwert atypischer Neuroleptika begründet sein. Die Depression wiederum ist eine Erkrankung mit bekannter Unterversorgung. Auch die Bedeutung der koronaren Herzkrankheit als Todesursache Nummer eins in Industrienationen ist sicherlich unbestritten. Als Ergänzung sollte die Mukopolysaccharidose Typ I als Orphan Disease mit der höchsten Bewertung berechnet werden. Insgesamt wurden die Orphan Diseases von den AkdÄ-Mitgliedern als eher unbedeutend bewertet. Trotzdem sollte die Mukopolysaccharidose Typ I als Beispiel für eine Erkrankung mit hohen Behandlungskosten bei niedriger Prävalenz berechnet werden.

#### **4.2 Berechnung und Hintergrund der Krankheitsbilder**

Im Folgenden wird der Mehrbedarf der fünf Indikationen als Differenz zwischen Ist-Kosten und Soll-Kosten berechnet. Zunächst wird die jeweilige Erkrankung kurz erläutert. Grundlage der Berechnung ist eine möglichst genaue Festlegung der Prävalenz. Deshalb schließt sich eine Zusammenfassung über die Epidemiologie an. Im Abschnitt über Therapieprobleme werden Hintergründe für eine suboptimale Versorgung der Patienten erläutert. Hier wird beschrieben, warum die Förderung einer leitliniengerechten Therapie gerade in dieser Indikation wünschenswert ist. Bei begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen sind die ökonomischen Besonderheiten von Krankheitsbildern bei einer Kostenberechnung zu berücksichtigen. Auch hier liegen Gründe für eine Fokussierung auf diese Indikation.

Zur Berechnung der fünf Indikationen wurden folgende Werte zugrunde gelegt:

Die Wohnbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland betrug im Jahr 2000 82,259 Mio. (Statistisches Bundesamt 12/2000). 87,4% der Bevölkerung waren in der GKV versichert. Die Anzahl der GKV-Versicherten belief sich somit auf 71,89 Mio. Menschen.

### **4.2.1 Tumorschmerz**

Krebs ist die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Jedes Jahr versterben etwa 200.000 Menschen an malignen Tumoren<sup>25</sup>.

„Krebsschmerz“ ist keine Diagnose. Man unterscheidet Schmerzen, die vom Tumor selbst hervorgerufen werden (60–90%), von Schmerzen, die durch die Tumortherapie hervorgerufen werden können (10–25%)<sup>26</sup>. Grundsätzlich bestehen Tumorschmerzen sowohl aus akuten als auch aus chronischen Schmerzen.

### **Epidemiologie**

Weltweit leiden 19 Mio. Menschen an Tumorschmerzen. Etwa 50–70% aller Krebspatienten im fortgeschrittenen Stadium leiden an Schmerzen<sup>27</sup>. Bei bis zu 90% dieser Patienten kann bei optimaler Therapie zumindest eine Schmerzreduktion auf ein erträgliches Maß erreicht werden<sup>28</sup>.

Genauere Prävalenzzahlen für den Tumorschmerz in Deutschland gibt es nicht. Dies liegt nicht zuletzt an der Interdisziplinarität der Schmerztherapie. Tumorschmerzen gelten als Symptom von verschiedenen Erkrankungen, die von einer Vielzahl unterschiedlicher Fachärzte behandelt werden. Bei der Auswertung von 50 epidemiologischen Studien Tumorkranker<sup>29</sup> zeigte sich eine Schmerzprävalenz von ca. 37% für Frühstadien, 70% für fortgeschrittene Stadien (Metastasen) und 73% für Terminalstadien. Nach Hochrechnungen von Heidemann<sup>30</sup> haben an einem Stichtag ca. 220.000 Menschen in Deutschland einen tumorschmerzbedingten Behandlungsbedarf.

### **Therapieprobleme**

Die Versorgung von Tumorschmerzpatienten im ambulanten Bereich ist als mangelhaft anzusehen<sup>31</sup>. Opioide werden zu spät, in zu geringer Dosierung oder überhaupt

nicht eingesetzt<sup>32</sup>. Gründe für die mangelhafte Versorgung ambulanter Schmerzpatienten sind außer Problemen bei der korrekten Diagnostik auch die zu geringe Zahl erfahrener Therapeuten, die Unterschätzung der Schmerzintensität, eine unzureichende Dosierung, Angst vor Toleranz und Abhängigkeit, Formalien bei der Verschreibung (BtM-Rezept) oder der unzureichende Einsatz von Koanalgetika. Schmerz wird als Symptom einer Erkrankung wahrgenommen. Die umfassende Dimension chronischer Schmerzen wird bei diesem Ansatz außer Acht gelassen.

Therapieziel ist die größtmögliche Schmerzreduktion auf ein für den Patienten erträgliches Schmerzniveau bei gleichzeitiger guter Symptomkontrolle. Durch eine wirksame Schmerztherapie wird die Lebensqualität erheblich gesteigert.

Am häufigsten treten Tumorschmerzen als Knochen- (27–50%), Weichteil- (28–45%) oder Viszeralschmerzen (3–37%) auf<sup>26</sup>. Die wichtigste Schmerzursache ist die Kompression oder Infiltration bei nachweisbarem Tumorwachstum. Organisch begründbare Schmerzen müssen bei Krebspatienten exakt diagnostiziert werden, um Therapieoptionen nicht zu versäumen.

### **Ökonomische Bedeutung**

Jeder 4. Patient kommt wegen Schmerzen zum Arzt. Schmerztherapeutisches Wissen wird im Medizinstudium zwar geprüft, aber nicht als eigenständige Fachrichtung unterrichtet.

Nach Angaben der World Health Organization (WHO) erhalten bis zu 80% der Patienten mit Krebserkrankungen in Deutschland und anderen Industrienationen keine optimale Schmerztherapie. Eine bessere Versorgung von Tumorschmerzpatienten ist somit mit einer erheblichen Kostensteigerung verbunden.

Bei der Forderung nach Ausweitung und Intensivierung schmerztherapeutischer Einrichtungen muss berücksichtigt werden, dass Schmerztherapie zeit- und personalintensiv ist. Die dadurch entstehenden Kosten können nur durch einen nachweislichen Nutzen gerechtfertigt werden. Nach einer Studie von Stumpf<sup>33</sup> über die Effektivität der Schmerzbehandlung in einer spezialisierten Abteilung, an der auch 66 Tumorpatienten teilnahmen, ließen sich bei 60 Tumorpatienten die Schmerzen um mehr als

50% reduzieren. Damit konnten in der Gruppe der Tumorschmerzpatienten die besten Behandlungsergebnisse erzielt werden. Die Schmerzreduktion bei Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen, neuropathischen Schmerzen, Kopfschmerzen, Phantomschmerzen, psychogenen Schmerzen oder sympathischer Reflexdystrophie fiel jeweils geringer aus.

### **Kostenberechnung**

In der Versichertenstichprobe der AOK Hessen wurden 50% der definierten Tagesdosen der stark wirksamen Opioide (WHO Stufe III) Tumorpatienten verordnet<sup>34,35</sup>.

Der Umsatz der stark wirksamen Opioide lag im Jahr 2003 bei 528,3 Mio. €<sup>5</sup>. Somit entfielen die Ist-Kosten von 264,2 Mio. € auf die Versorgung von Tumorschmerzpatienten mit Stufe-III-Analgetika .

Eine Ist-Kostenberechnung unter Verwendung eines „bottom up“-Ansatzes war nicht möglich. Eine Verschlüsselung der Diagnose „Tumorschmerz“ gemäß ICD-10 existiert nicht. Somit werden Tumorschmerzen vom behandelnden Arzt sowohl unter malignen Erkrankungen als auch unter anderen Diagnosen wie zum Beispiel chronischen Schmerzen verschlüsselt. Eine Abgleichung der Opioidverordnungen für maligne Tumoren aus dem Verschreibungsindex für Pharmazeutika<sup>24</sup> (VIP) mit den Opioidverordnungen des Arzneiverordnungs-Reports zeigte deutlich niedrigere Zahlen im VIP. Somit war auch eine Ist-Kostenberechnung für nichtopioide Analgetika, Koanalgetika und Adjuvantien nicht möglich.

Grundlage der Soll-Kostenberechnung war die Leitlinie „Tumorschmerzen“ der AkdÄ<sup>37</sup>. Die WHO empfiehlt für die Behandlung des Tumorschmerzes Tagesdosen von 60–180 mg Morphin oral<sup>38</sup>. In der Berechnung wird von einer durchschnittlichen Tagesdosis von 120 mg Morphin ausgegangen. Die Tagesdosen der weiteren Opioide wurde nach den in der Leitlinie angegebenen Äquivalenzdosierungen vorgenommen. Zur Kupierung von Schmerzspitzen wurden jeweils eine Einmaldosis von nicht-retardiertem Morphin bzw. Buprenorphin sublingual an 20% der Schmerztage miteingerechnet.

Im Szenario I wurde die Wirkstoffgewichtung in der Tumorschmerztherapie anhand den Marktanteilen der entsprechenden Opioiden im Arzneiverordnungs-Report (AVR) 2004<sup>5</sup> vorgenommen. Es resultieren Kosten in Höhe von 549 Mio. € (Tabelle 8). Erfolgt also lediglich eine Ausweitung der bestehenden Wirkstoffgewichtung auf alle Tumorschmerzpatienten entstünde ein Mehrbedarf von 286,8 Mio. €.

Mittel der ersten Wahl aus der Gruppe der Stufe-III-Analgetika zur Behandlung von Tumorschmerzen ist retardiertes Morphin. Seine Wirksamkeit ist gut belegt und es ist kostengünstig im Vergleich zu anderen stark wirksamen Opioiden. Im Rahmen einer Modellierung wurde im Szenario II eine Ausweitung der Morphingewichtung auf 40%, 60% und 80 % vorgenommen (Tabellen 9–11). Die Soll-Kosten reduzieren sich entsprechend auf 489,7 Mio. €, 432,5 Mio. € bzw. 380,3 Mio. €. Weitere Opioiden wurden nach ihrem Marktanteil gewichtet. Würde die Verordnung von Morphin bei der Behandlung von Tumorschmerzen einen Marktanteil von 80% erreichen, reduziert sich der Mehrbedarf auf 116,1 Mio. €.

Bei der Behandlung von Tumorschmerzen sind neben Analgetika auch Adjuvantien und Koanalgetika notwendig. Entsprechend der Leitlinie wurde die Opioidtherapie in 100% der Fälle prophylaktisch mit einem Laxans kombiniert. Als kostengünstigster Wirkstoff wurde Lactulose verwandt.

In einer prospektiven Studie von Ground<sup>39</sup> mit 1635 Tumorpatienten litten unter anderem 33% an Verstopfung, 27% an Übelkeit, 20% an Erbrechen und 20% an neuropsychiatrischen Symptomen. In der Berechnung wurde von einem Antiemetikabedarf von 27% ausgegangen und einem Bedarf an Psychoanaleptika von 20%.

In einer weiteren Studie von Ground<sup>40</sup> litten von 1318 Tumorpatienten einer Schmerzambulanz 32% an neuropathischen Schmerzen. Bei neuropathischen Schmerzen sind Analgetika weniger wirksam als bei Nozizeptorschmerzen. Fast immer ist eine multimodale Therapie nötig, zu der Koanalgetika (Antidepressiva, Antikonvulsiva, Kortikosteroide, Lokalanästhetika), Nervenblockaden, Neurolysen, rückenmarksnaher Pharmakotherapie, Operationen und andere Verfahren gehören. Die Wirksamkeit von Antikonvulsiva bei verschiedenen chronischen Schmerzen ist nachgewiesen. Es existieren jedoch keine Studien, die eine Wirksamkeit von Antikonvul-

siva bei neuropathischem Tumorschmerz hinreichend belegen<sup>36</sup>. Folgerichtig wurde in der Berechnung auf eine Berücksichtigung von Antikonvulsiva verzichtet.

Zur Versorgung der Patienten mit Adjuvantien und Koanalgetika errechnen sich Gesamtkosten in Höhe von 48 Mio. € (Tabelle 12).

Die zur Versorgung von Tumorschmerzpatienten 2003 aufgewendeten Mittel in Höhe von 264,2 Mio. € reichen auch bei Ausnutzung aller Einsparpotentiale wie Verordnung von Generika und Reimporten oder großen Packungsgrößen (unter Beachtung des Betäubungsmittelgesetzes) nicht aus, alle Patienten adäquat zu versorgen. Bei Beibehaltung der Wirkstoffgewichtung mit Bevorzugung von Fentanylplastern fehlen 286,8 Mio. €. Selbst wenn es gelänge, entgegen dem derzeitigen Trend<sup>5</sup>, die Patienten in 80% der Behandlungsfälle mit retardiertem Morphin zu versorgen, verbliebe ein Mehrbedarf von 116,1 Mio. €. Das heißt, dass mit den derzeitigen Ausgaben für Tumorschmerzpatienten ohne Ausweitung des Budgets selbst bei Nutzung aller Einsparmöglichkeiten inklusive der Verordnung der kostengünstigsten Therapie noch immer etwa 30% der Patienten nicht versorgt werden können.

### **4.2.2 Schizophrenie**

Die Schizophrenie ist gekennzeichnet durch Realitätsverlust, Wahnerleben, Halluzinationen, Denkstörungen und bizarres, unpassendes Verhalten. Der Affekt verflacht, es kommt zu Antriebsverlust und gestörter Leistungsfähigkeit im beruflichen und sozialen Bereich.

#### **Epidemiologie**

Nach den Alterspsychosen ist die Schizophrenie die häufigste Psychose. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit für die Durchschnittsbevölkerung (Lebenszeitprävalenz) liegt bei 1%, die Jahresprävalenz beträgt zwischen 0,25 und 0,53%<sup>41</sup>. Bestehorn<sup>42</sup> errechnete in seiner repräsentativen Studie zur Prävalenz der Schizophrenie in Deutschland, dass rund 136.000 Patienten fachärztlich versorgt würden. Dies entspräche einem Anteil von 0,21% der erwachsenen Bevölkerung.

Die Inzidenz wird mit 16 bis 42 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner angegeben<sup>43</sup>. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt für Männer 15 bis 24 und für Frauen 25 bis 34 Jahre. Nur 15 bis 20% der Betroffenen erreichen eine vollständige Remission. Schizophrenien kommen in allen Rassen und Kulturen der Erde vor. Unter den dauerhaft in Psychiatrischen Krankenhäusern hospitalisierten Patienten stellen die Schizophrenen mit ca. 2/3 den bei weitem größten Anteil.

### **Therapieprobleme**

Mit der Behandlung der Schizophrenie werden zwei Ziele verfolgt: die Symptombfreiheit und die Fähigkeit zu einer selbstständigen Lebensführung.

Die Pharmakotherapie mit Neuroleptika ist ein wichtiger Bestandteil der Schizophreniebehandlung. Man unterscheidet klassische (typische) Neuroleptika, dessen wichtigster Vertreter Haloperidol ist, von atypischen Neuroleptika, die weniger Nebenwirkungen aufweisen.

Je früher die Therapie beginnt, desto größer sind die Chancen auf Heilung oder Linderung, desto eher verbessert sich die Langzeitprognose der Erkrankung. Mit der Rehabilitation müsse bereits nach drei Tagen begonnen werden, so Rütger<sup>44</sup>, die sich nach einer akuten Episode bis zu drei Monate erstrecken könne.

Durch suboptimale Behandlung und auch durch Stigmatisierung entstehen soziale Isolierung, eine erhebliche psychosoziale Benachteiligung und ein frühzeitiges Ausscheiden aus dem Berufsleben<sup>41</sup>.

Die typischen Neuroleptika, wie Haloperidol, verfügen zwar über eine starke antipsychotische Wirkung, jedoch auch über ausgeprägte extrapyramidale Störeffekte<sup>45</sup> und daraus resultierender unzureichender Compliance<sup>46</sup>. Die Relapse-Rate von Patienten mit schlechter Compliance ist dreimal höher als die von Patienten mit guter Compliance<sup>47</sup>.

### **Ökonomische Bedeutung**

Bezüglich der ökonomischen Belastung wurde die Schizophrenie als die die Menschheit am schwersten heimsuchende Krankheit dargestellt. Die WHO hat sie zur kost-

spieligsten Erkrankung der Welt erklärt. Insbesondere junge Patienten erkranken, was neben hohen direkten Kosten für die Therapie (50% der Patienten werden stationär behandelt) zu hohen indirekten Kosten durch den Produktivitätsausfall führt. Die indirekten Kosten spiegeln sich insbesondere in den hohen Ausgaben der gesetzlichen Rentenversicherung wider. Die Schizophrenie ist die häufigste einzelne Ursache für die Frühverrentung der unter 40-Jährigen. Nach einer Studie von Schnabel<sup>48</sup> werden in Deutschland jährlich etwa sechstausend Männer und Frauen mit der Diagnose Schizophrenie verrentet. Werden außer den Rentenzahlungen auch die Ausfälle der gesamten Sozialversicherung und die Steuerausfälle berücksichtigt, ergibt sich für einen durchschnittlichen männlichen Rentenfall ein Verlust von 560.000 €. Für das Jahr 2000 wurde ein Rentenbestand von 125.000 Personen errechnet, die ursprünglich mit der Diagnose Schizophrenie verrentet wurden. Die gesetzliche Rentenversicherung wird hierdurch jährlich mit 1,3 Mrd. € belastet. Hinzu kommen Einnahmeausfälle der Sozialversicherung und des Fiskus von ca. 2 Mrd. €.

Allein die direkten Kosten zur Behandlung der Schizophrenie betragen 2002 2,7 Mrd. €<sup>49</sup>. Die durch schizophrene Psychosen verursachten Gesamtkosten werden in Deutschland auf 9 Mrd. € im Jahr geschätzt<sup>22</sup>.

### **Kostenberechnung**

Grundlage der Ist-Kostenberechnung sind die Verordnungszahlen des VIP 1.–4. Quartal 2003 F20 bis 29 „Schizophrenie/Wahnhaftige Störungen“<sup>24</sup>. Den Verordnungszahlen wurden die entsprechenden Umsatzzahlen aus dem AVR 2004<sup>5</sup> zugeordnet. Anhand der Berechnung ergeben sich Ausgaben in Höhe von 371 Mio. € für die medikamentöse Behandlung der Schizophrenie im ambulanten Sektor der GKV (Tabelle 13).

Die Soll-Kosten wurden in Ermangelung einer geeigneten deutschen Leitlinie anhand der Leitlinie „Schizophrenia“<sup>50</sup> des NICE und der Leitlinie „Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia“<sup>51</sup> der American Psychiatric Association berechnet. Zunächst wurden wie im Kapitel 3.2.2 beschrieben die Tagestherapiekosten berechnet. Anschließend erfolgte die Berechnung des Szenarios A anhand der Gewichtung der Verordnungen nach dem Ist-Zustand des Jahre 2003 nach dem VIP (Tabelle 14). Hierbei wurden die in den Leitlinien angegebenen Wirkstoffdosen präfe-

riert. Waren in den Leitlinien keine Dosen angegeben, wurde auf die definierten Tagesdosen der WHO zurückgegriffen. Bei einer Prävalenz von 0,39% der Bevölkerung folgen Kosten in Höhe von 352,1 Mio. € für die Arzneimitteltherapie. Somit resultiert ein negativer Mehrbedarf von 18,9 Mio. € für die ambulante Therapie der Schizophrenie.

In den USA wurden im 2. Quartal 2003 bereits in 90% der Fälle Atypika eingesetzt<sup>52</sup>. Entsprechend wurden im Szenario B die in Deutschland üblichen Wirkstoffe unter den Atypika auf einen 90%igen Versorgungsanteil hochgerechnet. Bei einer Prävalenz von 0,39% der Bevölkerung folgen somit Kosten in Höhe von 495,4 Mio. € (siehe Tabelle 15). Dies entspricht einem Mehrbedarf von 124,4 Mio. €.

Das Meinungsspektrum der befragten AkdÄ-Mitglieder reichte von der Beibehaltung der bisherigen Gewichtung zwischen typischen und atypischen Neuroleptika bis hin zu einer Verteilung von 90% Atypika und 10% klassischer Neuroleptika. Zur Begründung der konservativen Sicht wurde angegeben, dass eine generelle Präferenzierung der Atypika zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund der Studienlage nicht gerechtfertigt sei, zumal Langzeitstudien und auch Vergleiche zwischen den Atypika noch ausstehen. Eine Bevorzugung der Atypika als Mittel der ersten Wahl wurde auf der anderen Seite durch weniger Nebenwirkungen, insbesondere extrapyramidaler Störungen, und eine bessere Compliance begründet. Je nach Sichtweise resultieren also bei einer zugrunde gelegten Prävalenz von 0,39% der Bevölkerung Kosten zwischen 352,1 und 495,4 Mio. €.

Die Literatur gibt die Prävalenz der Schizophrenie mit 0,21 bis 0,53% der Bevölkerung an (s. Epidemiologie).

Die Abbildung 4 zeigt die Abhängigkeit der Arzneimitteltherapiekosten beider Szenarien von der zugrunde gelegten Prävalenz.

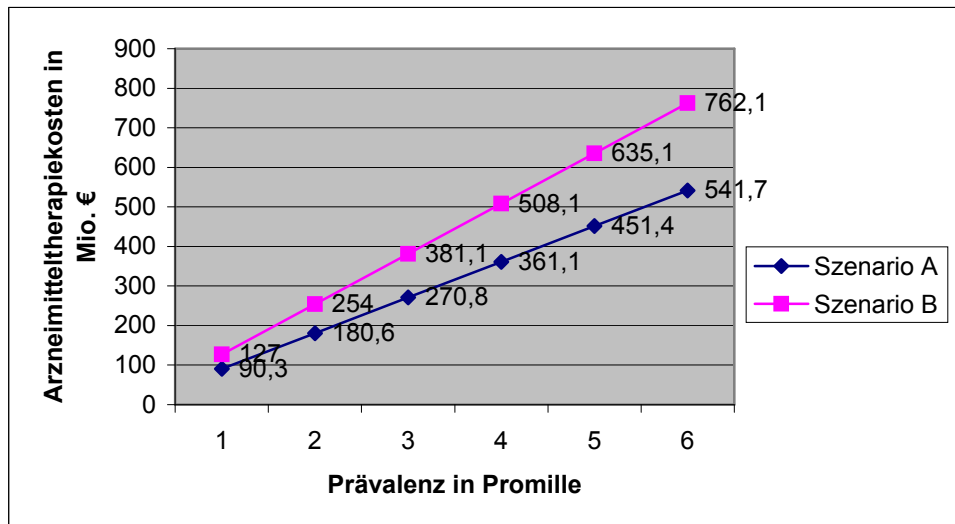


Abb. 4: Kostenentwicklung der Behandlung der Schizophrenie in Szenario A (Beibehaltung des Atypikaanteils des Jahres 2003) und B (Ausweitung des Atypikaanteils auf 90%) in Abhängigkeit von der Prävalenz

Eine ausreichende medikamentöse Versorgung der Schizophreniepatienten kann nur bei einer konservativen Beurteilung der Neuroleptika mit den zur Verfügung stehenden finanziellen Mitteln gewährleistet werden. In der Leitlinie „Schizophrenia“ des NICE<sup>50</sup> werden Atypika jedoch als Mittel der ersten Wahl bei Neueinstellung eines Schizophrenen auf Neuroleptika empfohlen. Dadurch wird mit der Zeit eine stärkere Gewichtung von atypischen Neuroleptika die Folge sein. Sollten 90% der Patienten Atypika erhalten, fehlen bei den derzeitigen Ausgaben 124,4 Mio. €.

### 4.2.3 Depression

Nach der International Classification of Diseases (ICD-10) liegt eine mittelschwere bis schwere Depression vor, wenn mindestens zwei Hauptsymptome wie Stimmungstief, Anhedonie, Antriebsminderung oder erhöhte Ermüdbarkeit mit drei oder mehr Zusatzsymptomen wie z. B. Schlafstörung, Konzentrationsschwäche oder Schuldgefühlen über einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen anhalten.

Die klinische Depression manifestiert sich als Major Depression mit episodischem Verlauf und variierenden Ausprägungsgraden residualer Manifestationen zwischen den Episoden.

### **Epidemiologie**

Die Depression ist eine der bedeutendsten Erkrankungen. Epidemiologische Schätzungen reichen von einer Prävalenz von 2 bis 10% in Deutschland<sup>53</sup>. Die Lebenszeitprävalenz für eine einzelne depressive Phase liegt nach neueren europäischen Studien bei 12 bis 17% bei einer 6-Monatsprävalenz von ca. 5%<sup>54</sup>. Zu einer Chronifizierung kommt es in 15 bis 25% der Fälle. Die Rezidivrate beträgt 50%<sup>55</sup>.

Rund 30% aller Patienten mit einer voll ausgebildeten Depression in deutschen Allgemeinarztpraxen sind nach einem Jahr immer noch bzw. erneut von der Depression betroffen<sup>56</sup>.

Von den 12.000 Selbstmorden, die jährlich in Deutschland verübt werden, ereignen sich 40–50% im Rahmen einer Depression<sup>53</sup>. Somit ist die Sterblichkeit durch Suizide im Vergleich zur Normalbevölkerung um das 21-fache erhöht<sup>57</sup>. Die Zahl der Suizidversuche übersteigt die Zahl der Suizide um das zehnfache.

Zudem ist die Depression ein wichtiger Prognosefaktor für weitere Erkrankungen wie die koronare Herzerkrankung und den Diabetes mellitus. Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bei Komorbidität mit Depression erhöht. Die Sterblichkeit somatischer Erkrankungen ist durch die Komorbidität mit einer Depression auf das zwei- bis dreifache im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht<sup>58</sup>. Gemessen an der Beeinträchtigung der Lebensqualität mit Häufigkeit und Schwere der Erkrankung (Years lived with Disability)<sup>59</sup> kommt der Depression in den Industrienationen die größte Bedeutung zu, weit vor anderen Krankheiten.

### **Therapieprobleme**

Die Behandlungsmöglichkeiten mit Antidepressiva werden nur unzureichend genutzt. So erhalten lediglich etwa 20% der depressiv Kranken auch eine antidepressive Pharmakotherapie nach international anerkannten Leitlinien. In seinem Gutachten zum Thema Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit von 2001 konstatiert der Sachverständigenrat die Unterversorgung für die Depression<sup>20</sup>.

### **Ökonomische Bedeutung**

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit fallen in Deutschland jährlich ca. 11 Mio. Arbeitsunfähigkeitstage bei 300.000 Depressionskranken an<sup>53</sup>. Laut dem GEK-Gesundheitsreport 2001<sup>60</sup> wurden im Jahr 2000 8,1% aller Krankschreibungstage unter der Primärdiagnose einer psychischen Erkrankung erfasst. Durch Frühverrentung entstehen den Sozialkassen jährlich Kosten in Höhe von 1,5 Mrd. €<sup>53</sup>. Hochrechnungen der WHO im Rahmen der Global Burden of Disease Studie<sup>59</sup> zeigen, dass depressive Störungen weltweit zu den kostenintensivsten Erkrankungen gehören und offensichtlich deutlich zunehmen. Die Verweilzeiten in Akutkrankenhäusern in Deutschland stiegen von 1991 bis 2000 von 8,3% auf 11,6%. Psychische Störungen verursachten damit im Jahre 2000 gemessen an der Verweildauer eine höhere Inanspruchnahme von Krankenhausleistungen als Krebserkrankungen. Die Gesamtkosten der stationären Behandlung werden in Deutschland auf ca. 1 Mrd. € geschätzt. Dennoch kann eine lege artis durchgeführte antidepressive Behandlung zu Kosteneinsparungen führen, beispielsweise durch die Verringerung stationärer Aufenthalte<sup>61</sup>.

Die direkten Kosten, die im Jahr 2002 durch die Behandlung der Depression verursacht wurden, betragen 4,025 Mrd. €<sup>49</sup>.

### **Berechnung**

Grundlage der Ist-Kostenberechnung war der Verschreibungsindex für Pharmazeutika 1.– 4. Quartal 2003 von IMS Health<sup>24</sup>. Die Verordnungen der Diagnosen F32 „depressive Episode“, F33 „depressive Störung, rezidivierend“ und F34 „affektive Störung“ wurden zusammengefasst. Aus dem Arzneiverordnungs-Report 2004<sup>5</sup> wurde den Verordnungen der einzelnen Präparate ein Umsatz zugeordnet.

Die Ausgaben für die Arzneimitteltherapie der Depression im Jahre 2003 betragen somit in GKV-Sektor ca. 512,2 Mio. € (Tabelle 16).

Die Soll-Kosten für das Jahr 2004 wurden anhand der Leitlinie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft „Empfehlungen zur Therapie der Depression“<sup>62</sup> berechnet. Zu den empfohlenen Wirkstoffen wurden die entsprechenden Präparate aus AMIS 2. Quartal 2004 ausgewählt. Die Generika wurden aus dem unteren Preis-

drittel gewählt. Waren nur Originalpräparate erhältlich, wurden auch Reimporte berücksichtigt. Aus Kostengründen wurden zur Berechnung der Tagesdosiskosten, soweit vorhanden, ausschließlich Präparate der Packungsgröße N3 verwandt.

Zunächst wurden die niedrigst möglichen Tagestherapiekosten eines Wirkstoffes berechnet. Die Dosis wurde den Empfehlungen der Leitlinie angepasst. Waren in der Leitlinie keine Dosierungen angegeben, wurde auf die definierte Tagesdosis des entsprechenden Wirkstoffes zurückgegriffen. Auf dieser Basis erfolgte die Berechnung der Jahrestherapiekosten.

Im Szenario  $\alpha$  wurde die prozentuale Gewichtung der Wirkstoffe wie im VIP 2003 angegeben vorgenommen (Tabelle 17). Johanniskrautpräparate wurden nicht berücksichtigt, weil sie von der Leitlinie nicht empfohlen werden. Bezüglich der Antidepressiva wurde von einer Monotherapie ausgegangen. Neuroleptika werden lediglich als Therapie einer Wahnhafte Depression empfohlen. Zuverlässige Daten über die Prävalenz der Wahnhafte Depression in Deutschland sind nicht verfügbar. Ersatzweise wurde auf die Verordnungshäufigkeit von Neuroleptika im VIP zurückgegriffen. Auch die Häufigkeit der Tranquilizerverordnungen ist am VIP orientiert.

Hieraus ergeben sich Kosten für die Depression bei einer zugrundegelegten Prävalenz von 5% behandlungsbedürftiger Depressionen an der Bevölkerung von 1.635,7 Mio. €. Daraus folgt ein Mehrbedarf im Szenario  $\alpha$  von 1.125,5 Mio. €.

Im Szenario  $\beta$  erfolgte die Gewichtung modifiziert entsprechend der innovativsten Aussage aus der Expertenbefragung der AkdÄ. Hier errechnen sich Gesamtkosten in Höhe von 2.012,5 Mio. € (Tabelle 18). Dies entspricht einem Mehrbedarf von 1.500,3 Mio. €.

Das Szenario  $\gamma$  zeigt eine Gewichtung, welche die konservativste Expertenmeinung widerspiegelt. Hieraus folgen Gesamtkosten von 1.588,4 Mio. € (Tabelle 19). Der Mehrbedarf im Szenario  $\gamma$  beträgt 1.076,2 Mio. €.

In einem zweiten Schritt folgte die Sensitivitätsanalyse der Szenarien mit unterschiedlichen Prävalenzangaben aus der Literatur.

## Ergebnis

Die 6-Monats-Prävalenz behandlungsbedürftiger Depressionen beträgt 5% der Bevölkerung<sup>54,63,64</sup>. Bei 71,89 Mio. GKV-Versicherten entspricht dies 3,59 Mio. erkrankter GKV-Versicherter.

Nach einer weiteren großen epidemiologischen Grundlagenstudie<sup>65</sup> beträgt die 4-Wochen-Querschnitts-Prävalenz der Depression in Deutschland 6,3%.

Der Gesundheitssurvey für Deutschland<sup>66</sup> des Robert-Koch-Instituts geht von einer Prävalenz von 8,3% aus.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)<sup>53</sup> veröffentlichte in seiner 2001 erschienen Broschüre „Depression – Wege aus der Schwermut“ gar die Zahl von 8 Mio. Depressionskranken in Deutschland.

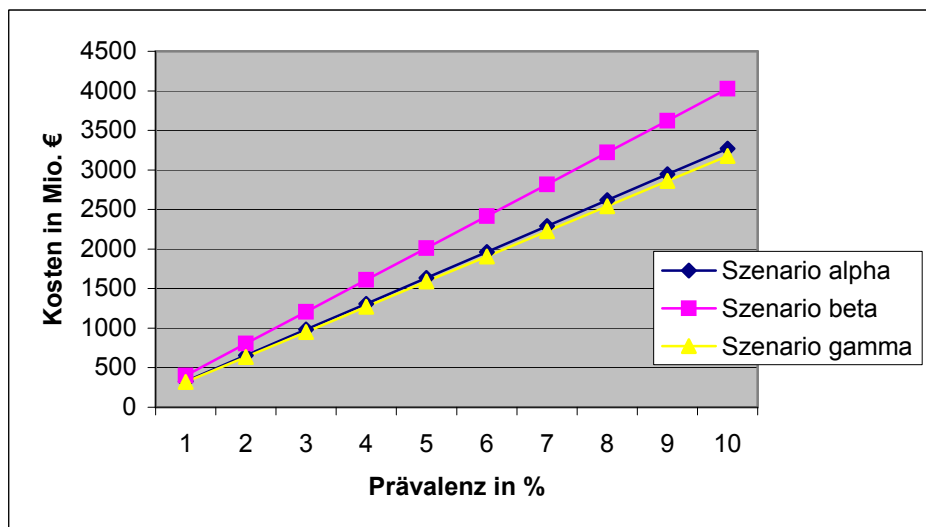


Abb. 5: Kostenentwicklung der Behandlung der Depression in Abhängigkeit von der Prävalenz, Szenario alpha: Wirkstoffgewichtung des Jahres 2003, Szenario beta: innovative Wirkstoffgewichtung, Szenario gamma: konservative Wirkstoffgewichtung

Die 2003 für die Behandlung der Depression aufgewandten finanziellen Mittel sind bei weitem nicht ausreichend. Selbst bei einer konservativen Beurteilung von Antidepressiva fehlen 1.076,2 Mio. €. Dies bedeutet, dass ca. 2/3 der Patienten nicht versorgt werden können. Bei einer Gewichtung moderner Antidepressiva von 80% beträgt der Mehrbedarf sogar 1.500,3 Mio. €. In diesem Fall würden bei gleichbleibenden Ausgaben 3/4 der Patienten kein Antidepressivum erhalten.

#### **4.2.4 Koronare Herzkrankheit**

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine ischämische Erkrankung des Myokards bedingt durch die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Die dadurch hervorgerufene Myokardischämie verläuft in unterschiedlichen Schweregraden:

- Latente KHK
- Stabile Angina pectoris
- Instabile Angina pectoris
- Akutes Koronarsyndrom
- Myokardinfarkt
- Plötzlicher Herztod

Risikofaktoren der Atherosklerose (Framingham-Studie u. a.) sind Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen, familiäre Disposition, Lebensalter und männliches Geschlecht.

Durch die konsequente Therapie der beeinflussbaren Risikofaktoren lässt sich das Risiko an einer KHK zu erkranken vermindern. So zeigt eine klinische Studie von Boersma<sup>67</sup>, dass sich durch die Senkung des Blutdrucks das Risiko an einer KHK zu erkranken um 15% senken lässt.

#### **Epidemiologie**

Die KHK ist die häufigste Todesursache in den Industrienationen. Die Lebenszeitprävalenz für Männer beträgt in Deutschland 30%, für Frauen 15%.

Die genaue Prävalenz der KHK in Deutschland ist nicht bekannt. US-amerikanische Zahlen geben eine Prävalenz von 4% an<sup>68</sup>. Ein Anhalt für das Auftreten einer symptomatischen KHK kann die Verordnung von 886 Mio. definierter Tagesdosen von langwirksamen Nitrat-Präparaten und Molsidomin im Jahr 2002 sein<sup>69</sup>. Dies entspricht 2,4 Mio. Dosen pro Tag. Die Lebenszeitprävalenz für einen Zustand nach Myokardinfarkt beträgt für die deutsche Bevölkerung ab 18 Jahren 2,45%<sup>70</sup>. Hieraus errechnet sich für das Jahr 2002 eine Prävalenz von 1,65 Mio. Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt<sup>71</sup>.

In Deutschland liegt nach Daten der Deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie bei 33,8% der Frauen und 32,3% der Männer im Alter zwischen 25 und 69 Jahren eine Hypercholesterinämie vor<sup>72</sup>. Die hohe Prävalenz der Hypercholesterinämie und weiterer Risikofaktoren, insbesondere des Rauchens, geben Anlass zur Sorge, dass die Mortalität der KHK weiter ansteigen könnte.

### **Therapieprobleme**

In der Augsburger MONICA-Studie<sup>73</sup> waren die drei Risikofaktoren Rauchen, Hypertonie und Hypercholesterinämie für 65% der inzidenten Herzinfarkte in der Bevölkerung verantwortlich. Prinzipiell ist eine Primärprophylaxe der KHK zu fordern.

Manifestiert sich jedoch eine KHK, so hat die moderne Medizin die Möglichkeit die Überlebenschancen und Lebensqualität zu verbessern. Dies ist umso wichtiger, als Patienten mit KHK ein hohes Risiko haben, ein erneutes ischämisches Ereignis zu erleiden<sup>74</sup>. Eine effektive Sekundärprävention hat somit höchste Priorität bei der Behandlung von KHK-Patienten. Statine, Betablocker, ACE-Hemmer und Thrombozytenaggregationshemmer gehören nach internationalen Leitlinien in die Sekundärprävention der KHK. Dennoch zeigt die EuroASPIRE-Studie II<sup>75,76</sup> im Jahr 2000 nur eine Statinversorgung von 67,6 %, eine Betablockerversorgung von 68,1%, eine ACE-Hemmerversorgung von 44,6% und eine Thrombozytenaggregationshemmersversorgung von 86,3% in der Region Münster an. Allerdings erreichten nur 44% der mit einem Statin versorgten Patienten in der Studie auch den Zielwert von < 100 mg/dl LDL-Cholesterin (30% der Stichprobe). Viele Patienten erreichen auch trotz der Medikation nicht die in den Leitlinien definierten Zielwerte. Hohe Ausgangswerte, falsche Dosierungen und mangelnde Compliance mögen dabei eine Rolle spielen.

Der Nutzen der Prävention wird anhand randomisierter klinischer Studien zur Sekundärprävention belegt. In der Lipidsenkung werden hierbei zwei Wege beschritten. Während die 4S- und die LIPID-Studie eine Risikoreduktion bei erhöhten Cholesterinwerten nachweist, zeigt die CARE-Studie, dass auch Patienten mit durchschnittlichen Cholesterinwerten profitieren. In der 4S-Studie lag die Risikoreduktion für den koronaren Herztod bei 42%, für ein nicht tödliches Koronarereignis bei 34%<sup>77</sup>. In der LIPID-Studie lag die Risikoreduktion für tödliche und nicht-tödliche Koronarereignisse

bei 29%<sup>78</sup>. Die CARE-Studie belegt für die Sekundärprävention auch bei normalen Cholesterinwerten eine Risikoreduktion von weiteren Koronarereignissen um 24%<sup>79</sup>.

In einer Studie mit 3720 Patienten mit KHK in Deutschland in Rehabilitationseinrichtungen war eine Statinverordnung in 91% der Fälle aufgrund eines LDL-Wertes über 100 mg/dl indiziert<sup>80</sup>. Dennoch erhielten nur 28% der Patienten Lipidsenker, 24% davon in unzureichender Dosis. Nur 4% der Patienten erreichten den in internationalen Leitlinien empfohlenen LDL-Wert von unter 100 mg/dl.

Die Versorgungslücke im ambulanten Bereich ist eher noch größer. Ruof<sup>81</sup> zeigte in einer Studie über die Versorgung ambulanter KHK-Patienten, dass 65,5% keine entsprechende Medikation erhielten. Nur 2,7% der Patienten erreichten LDL-Werte < 100 mg/dl.

In einer internationalen Studie aus dem Jahr 1999<sup>82</sup> wurde die Statinversorgung in 5 europäischen Ländern mit den USA verglichen. So waren in Deutschland 26%, in Großbritannien 23%, in den Niederlanden 36%, in Italien 17%, in der Schweiz 29% und in den USA 56% der Postinfarktpatienten mit einem Statin versorgt.

Seit 2000 ist die Verordnung der Statine in Deutschland von 689 Mio. DDD auf 1180 Mio. DDD im Jahr 2003 angestiegen<sup>3</sup>.

### **Ökonomische Bedeutung**

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die Hauptursache von Morbidität und Mortalität in den Industrienationen dar. Oft fallen immense Kosten für die medizinische und pflegerische Versorgung der Patienten an. Nach der Krankheitskostenstatistik des Statistischen Bundesamtes<sup>49</sup> wird jeder sechste Euro im Gesundheitswesen für Herz-Kreislaufkrankungen ausgegeben. Die direkten Kosten der KHK betragen 2002 6,9 Mrd. €.

### **Kostenberechnung**

Als Grundlage der Ist-Kostenberechnung diente der Verschreibungsindex für Pharmazeutika 1.– 4. Quartal 2003 von IMS-Health. Die unter ICD-10 I20-25 verschlüsselten Diagnosen wurden zu der Diagnose „Ischämische Herzerkrankung“ zusam-

mengefasst. Anschließend wurde den Verordnungen der aufgeführten Präparate unter Verwendung des Arzneiverordnungs-Reports 2004 ein Umsatz zugeordnet. Die Summe der Umsätze der aufgeführten Präparate entspricht den Gesamtkosten der medikamentösen Therapie der KHK im Jahr 2003 im ambulanten Sektor der GKV. Somit sind im Jahr 2003 1.047,5 Mio. € an Kosten für die medikamentöse Therapie der KHK entstanden (Tabelle 20).

Basis für die Soll-Kostenberechnung der KHK waren die Therapieempfehlungen der AkdÄ „Koronare Herzkrankheit“<sup>83</sup>. Empfohlen wird:

- Alle Patienten sollten einen Thrombozytenaggregationshemmer erhalten. Bei bis zu 10% der Patienten lässt sich laboranalytisch ein fehlendes Ansprechen auch auf höhere ASS-Dosen nachweisen<sup>84</sup>. Für diese „non-responder“ Patienten ist ersatzweise die Gabe von Clopidogrel indiziert.
- Bei Patienten mit KHK ist ein LDL-Cholesterin von < 100 mg/dl anzustreben. Falls diätetische Maßnahmen nicht ausreichen, werden Statine eingesetzt. In einer Studie<sup>80</sup> war die Statineinnahme in 91% der Fälle indiziert.
- Zur medikamentösen Langzeitprophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen stehen Betablocker, Kalziumantagonisten, Nitrate und Molsidomin zur Verfügung. Betablocker sind aufgrund der sekundärpräventiven Wirkung auf die KHK Mittel der 1. Wahl. In der Berechnung wurde von einer Versorgungsquote von 95% ausgegangen. 5% entfielen auf Kontraindikationen.
- Patienten nach Myokardinfarkt sollten mit ACE-Hemmern und Betablockern versorgt werden. ACE-Hemmer wirken günstig bei Patienten mit stabiler KHK und Herzinsuffizienz, nach Myokardinfarkt und bei diabetischer Nephropathie. In der HOPE<sup>85</sup>-Studie senkte der ACE-Hemmer Ramipril die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen und bei Patienten mit Diabetes mellitus und einem weiteren vaskulären Risikofaktor, obwohl die Ausgangsblutdruckwerte im normotonen Bereich lagen und keine nachweisliche Einschränkung der LV-Funktion bestand. Für das Jahr 2002 errechnete sich eine Prävalenz von 1,65 Mio. Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt (s. Epidemiologie). Dies entspricht 50% der Patienten mit KHK bei einer Prävalenz von 4% der Wohnbevölkerung. Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern empfiehlt die AkdÄ Angiotensinrezeptorantagonisten. Die bei weitem häufigste Nebenwirkung der ACE-Hemmer ist der ACE-Hemmer-

induzierte Husten. Er tritt in 5–20% der Fälle auf. Sehr viel seltener ist das Angioödem mit 0,1–0,2% der Behandlungsfälle<sup>86</sup>. In der Kostenrechnung wird von einer ACE-Hemmerunverträglichkeit von 12,5% ausgegangen.

- Patienten mit stabiler Angina pectoris sollten über schnell wirksames Glyceroltrinitrat zur Kupierung akuter Anfälle verfügen. Nach den Berechnungen von Fricke und Pirk<sup>87</sup> wird von einer Prävalenz von 2,9 Mio. Patienten mit stabiler Angina pectoris ausgegangen.

Die Therapieempfehlungen der AkdÄ zur KHK bezeichnen langwirksame Nitrate und Kalziumantagonisten als Mittel der 2. Wahl zur Behandlung der Angina pectoris bei Kontraindikationen gegen Betablocker oder als Kombination bei unzureichender Monotherapie mit Betablockern. Studien zum Bedarf gibt es nicht. Das Verhältnis der im Jahr 2003 unter der Diagnose KHK verordneten Thrombozytenaggregationshemmer zu den unter dieser Diagnose verordneten Kalziumantagonisten beträgt 8 zu 3. Dies würde bedeuten, dass 37,5% der KHK-Patienten zur Behandlung der KHK einen Kalziumantagonisten erhalten. Da dieser Anteil für ein Mittel der 2. Wahl deutlich zu hoch gegriffen ist, handelt es sich hier sicherlich um eine Vermischung mit der Hypertoniebehandlung. In der Kostenrechnung wird deshalb von einem Bedarf von 8,5% ausgegangen. Das Verhältnis der verordneten Nitrate zu den Thrombozytenaggregationshemmern war annähernd gleich. Die Annahme, dass 100% der Patienten langwirksame Nitrate benötigen, ist nicht nachvollziehbar. Hier wird deshalb die Prävalenz der stabilen Angina pectoris<sup>87</sup> herangezogen (2,9 Mio. Patienten, 2,5 Mio. GKV-Versicherte, dies entspricht 86% der KHK-Patienten).

Die Wirkstoffgewichtung der einzelnen Wirkstoffgruppen erfolgte zunächst anhand der Verordnungen des VIP 2003. Es resultieren Gesamtkosten für die KHK von 2.127,2 Mio. für das Jahr 2004 (Tabelle 21). Subtrahiert man von dieser Summe die Ist-Kosten des Jahres 2003 in Höhe von 915,5 Mio. €, beträgt der Mehrbedarf im Szenario 1 somit 1.211,7 Mio. €.

Im Szenario 2 wurde folgende Modellierungen durchgerechnet:

Durch die Einführung der Ramiprilgenerika ist Ramipril im Vergleich der DDD der kostengünstigste der häufig verordneten ACE-Hemmer. Gleichzeitig ist seine kardioprotektive Wirkung gut belegt<sup>85</sup>. Ramipril ist der einzige ACE-Hemmer, der auch für

kardiale Hochrisikopatienten zugelassen ist. Im AVR 2003 wird als Leitsubstanz der ACE-Hemmer Enalapril genannt. Da die Wirksamkeit von Ramipril jedoch gut belegt ist, eine definierte Tagesdosis Ramipril kostengünstiger ist als eine definierte Tagesdosis Enalapril, und die längere Halbwertszeit von Ramipril bei Complianceproblemen günstiger ist, wird Ramipril in der Berechnung der Vorzug gegeben. Unter der Annahme, dass 90% der Postinfarktpatienten mit Ramipril behandelt werden und die weiteren ACE-Hemmer nur noch in Einzelfällen verordnet werden, bestünde im Vergleich zum Basisszenario ein Einsparvolumen von 40,2 Mio. €.

Durch die Einführung der Simvastatingenerika ist Simvastatin das kostengünstigste der Statine. Im AVR 2004 wird es als Leitsubstanz genannt. Unter der Annahme, dass in 90% der Statinverordnungen Simvastatin eingesetzt wird, vermindern sich die Kosten bei Versorgung von 91% der Postinfarktpatienten um 469,2 Mio. €.

In der Praxis wird außerhalb von klinischen Studien ASS-Resistenz laboranalytisch kaum gemessen. In der CURE-Studie<sup>88</sup> traten bei Kombinationsbehandlung mit ASS und Clopidogrel weniger koronare Ereignisse auf als bei alleiniger Behandlung mit ASS. Seitdem gilt die Kombinationsbehandlung bei akutem Koronarsyndrom als Standard. Werden 100% der KHK-Patienten mit ASS behandelt und erhalten 1% zusätzlich Clopidogrel, reduziert dies die Kosten im Vergleich zu einer 10%igen Clopidogrelgewichtung um 208,4 Mio. €.

Die seit einigen Jahren rückläufigen Verordnungszahlen bei den Koronarmitteln zeigen die abnehmende Bedeutung dieser Wirkstoffe bei der Behandlung der KHK. Unter der Annahme, dass ein Viertel der Patienten mit stabiler Angina pectoris bereits durch die Behandlung mit einem Betablocker anfallsfrei sind und außer gelegentlich Glyceroltrinitrat zur Therapie der akuten Angina kein Nitrat benötigen, reduzieren sich die Behandlungskosten um 67,8 Mio. €.

Bei Kombination dieser Einsparpotentiale resultieren Gesamtkosten für die Behandlung der KHK von 1.620 Mio. € (Tabelle 22). Dies entspricht einem Mehrbedarf von 704,5 Mio. €.

Bereits die CARE-Studie<sup>89</sup> belegt eine Risikoreduktion weiterer kardiovaskulärer Ereignisse im Rahmen der Sekundärprophylaxe auch bei niedrigen Cholesterinausgangswerten. Soll eine generelle Versorgung von Postinfarktpatienten mit Statinen erfolgen, entstünden im Szenario 1 Mehrkosten von 100,5 Mio. €. Im Szenario 2 würden die Mehrkosten durch die niedrigeren Kosten des Simvastatins nur 55,1 Mio. € zusätzlich betragen.

Die Ausgaben für die Behandlung der KHK im Jahr 2003 reichen nicht für eine leitliniengerechte Arzneimitteltherapie der Patienten aus. Auch unter Ausnutzung aller Einsparpotentiale können mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nur rund 65% der Erkrankten leitliniengerecht behandelt werden. Dies schließt die Überprüfung der derzeitigen Versorgungspraxis mit einer gleichzeitig bestehenden Über-, Unter- und Fehlversorgung mit ein. Sollen alle Patienten versorgt werden, fehlen mindestens 704,5 Mio. €. Sollen alle Patienten mit einem Statin versorgt werden, erhöht sich dieser Betrag nochmals um 55,1 Mio. €. Bei Beibehaltung der bisherigen Versorgungspraxis beläuft sich der Mehrbedarf sogar auf bis zu 1.312,2 Mio. €. Ein Disease Management Programm für die KHK wurde implementiert. Erhebliche Anstrengungen auf Seiten der Ärzteschaft werden notwendig sein, eine leitliniengerechte Therapie der KHK-Patienten zu ermöglichen, ohne dass die Arzneimittelkosten extrem steigen.

### **4.2.5 Mukopolysaccharidose Typ I**

#### **Hintergrund**

Mukopolysaccharidosen sind lysosomale Speicherkrankheiten, die durch Störungen im Abbau der Glykosaminoglykane verursacht werden. Die Mukopolysaccharidose I ist eine schwere autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, welche durch verschiedene Mutationen der  $\alpha$ -L-Iduronidase verursacht wird. Das klinische Erscheinungsbild ist hierdurch sehr heterogen, da teilweise Enzyme mit verminderter Aktivität resultieren. Ein  $\alpha$ -L-Iduronidase-mangel führt zu Dermatan- und Heparansulfatablagerungen in den Lysosomen. Die Folge sind multiple Fehlfunktionen auf Zell-, Gewebe- und Organebene deren Pathogenese nicht geklärt ist. Der Typ I ist die häufigste Form der Mukopolysaccharidosen. Als Screeningmethode für die Diagnostik eignet sich der Nachweis einer erhöhten Konzentration von Glykosaminoglykanen im Urin.

Anschließend wird die Diagnose durch eine Enzymbestimmung mittels spezifischer Fluoreszenzspektrometrie aus Leukozyten, Plasma oder kultivierten Fibroblasten bestätigt.

Historisch bedingt wird zwischen drei Syndromen unterschieden:

Der Morbus Hurler kennzeichnet sich durch das schwerste klinische Erscheinungsbild mit fortschreitender geistiger Retardierung, Hepatosplenomegalie, Kornealtrübung und Skelettdeformitäten. In der Regel führt eine kardiopulmonale Insuffizienz innerhalb des ersten Lebensjahrzehnts zum Tode. Bei der Geburt sind die Patienten zunächst phänotypisch unauffällig, erst innerhalb der ersten beiden Lebensjahre zeigt sich eine Verlangsamung des Größenwachstums, Vergrößerung der Gesichtszüge, Zungenvergrößerung, Hepatosplenomegalie, Hornhauttrübung, Gelenksteifigkeit und charakteristischer Dysostosen im Röntgenbild (Dysostosis multiplex). Eine Verlangsamung der geistigen Entwicklung wird nach 12–28 Monaten bemerkt. Anschließend kommt es zu einer langsamen geistigen Rückbildung. Weitere Symptome sind Hörverlust, rezidivierende Atemwegs- und Ohrinfektionen, Herzklappenerkrankungen, Photophobie und eine Vergrößerung der Gehirnv ventrikel durch Befall arachnoider Zellen.

Die Variante Morbus Hurler/Scheie zeigt im Vergleich zum Morbus Hurler zwar die gleichen Symptome, jedoch mit einem weniger schwerwiegenden Verlauf. Die Patienten zeigen keine oder nur eine geringe ZNS-Beteiligung und erreichen in der Regel das zweite Lebensjahrzehnt.

Patienten, die am Morbus Scheie erkrankt sind, können mit normaler Intelligenz das späte Erwachsenenalter erreichen. Bei ihnen steht eine fortschreitende Skeletterkrankung mit nachfolgender Osteoarthritis im Vordergrund.

### **Therapie**

Die Therapie der MPS I kann im wesentlichen in einen symptomatischen und einen kausalen Ansatz unterteilt werden. Durch eine Vielzahl von Maßnahmen, vor allem im Hinblick auf pulmonale und kardiale Erkrankungen, die Beeinträchtigung des Skelettsystems, Hör- und Sehverlust und Hydrozephalus, lässt sich bei engmaschiger Verlaufskontrolle ein Zugewinn an Lebensqualität der Patienten erreichen.

So sollte bei Herzklappenvitien frühzeitig ein Klappenersatz in Erwägung gezogen werden. Bei obstruktiven Atemwegserkrankungen werden zunächst Gaumen- und Rachenmandeln entfernt, oft ist eine Behandlung mittels CPAP-Gerät und Sauerstoff notwendig, teilweise ist eine Tracheostomie unumgänglich. Bei Hydrocephalus erfolgt die Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shunts zur Entlastung des intrakraniellen Drucks. Häufige Komplikationen des peripheren Nervensystems sind das Karpaltunnelsyndrom sowie Rückenmarkskompressionen, die rechtzeitig chirurgisch angegangen werden müssen. Bei Patienten ohne ZNS-Beteiligung gehören Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates zu den quälendsten Erscheinungen der Erkrankung. Die Gelenke sind in ihrer Beweglichkeit stark eingeschränkt oder steif, bedingt durch Metaphysendeformität und Kapselverdickung. Verschiedenste orthopädische Eingriffe werden in der Folge durchgeführt, zumindest ist die oft jahrelange intensive physiotherapeutische Behandlung notwendig. Die Korneatrübung wird zunächst durch Lichtschutzmaßnahmen wie Sonnenbrillen, im Verlauf durch Transplantation behandelt. Hierbei ist zu beachten, dass sich auch das Transplantat durch die Glykosaminoglykanablagerungen trüben wird<sup>90-94</sup>.

Mit der Knochenmarkstransplantation steht bereits seit Jahren eine effektive kausale Behandlungsmethode zur Verfügung, die jedoch durch den Mangel an passenden Spendern und die hohe Mortalität limitiert wird. Der Erfolg ist abhängig vom Alter des Patienten und dem Schweregrad der Erkrankung. Die Knochenmarkstransplantation kann die Progredienz der MPS I verzögern, einschließlich der ZNS-Beteiligung, sie ist jedoch keine kurative Therapie<sup>95,96</sup>.

Im Jahre 2003 wurde durch die EMEA<sup>97</sup> das Präparat Laronidase (Aldurazyme<sup>®</sup>) zugelassen, womit erstmalig ein spezifisches Arzneimittel zur Behandlung der Mukopolysaccharidose I zur Verfügung steht. Die klinischen Daten beinhalten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten einer offenen Phase I/II-Studie mit 10 Patienten<sup>98</sup>, sowie einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie der Phase III<sup>99</sup> mit 45 Patienten und deren offener Verlängerung. Die Behandlung erfolgte mit 100 E/kg KG einmal in der Woche intravenös. Indikation ist die Langzeit-Enzymersatztherapie zur Behandlung der nicht-neurologischen Manifestationen der Mukopolysaccharidose I.

Eine Beeinflussung der geistigen Retardierung erfolgte nicht. Bereits im Tiermodell zeigte sich, dass das Präparat nicht liquorgängig ist<sup>100,101</sup>.

Die Studie von Kakkis<sup>98</sup> beinhaltet 10 Probanden im Alter von 5–22 Jahren, davon 1 mit Hurler-, 8 mit Hurler-Scheie- und 1 mit Scheie-Syndrom. Die Studiendauer betrug 52 Wochen, klinische Endpunkte waren Leber- und Milzgröße sowie die renale Ausscheidung von Glykosaminoglykan. Eine Beschleunigung des Wachstums und der Gewichtszunahme sind ebenso beschrieben wie eine signifikante Verbesserung der Beweglichkeit im Schulter-, Knie- und Ellenbogengelenk. Eine Verbesserung der Herzfunktion ließ sich nicht erreichen. Die Hornhauttrübung war nicht rückläufig.

Die Phase III-Studie<sup>99</sup> beinhaltet 45 Probanden im Alter von 6–45 Jahren, davon 1 mit Hurler-, 37 mit Hurler-Scheie- und 7 mit Scheie-Syndrom. Die Studiendauer betrug 26 Wochen, anschließend erhielten alle Patienten die Enzymsubstitution. Klinische Endpunkte waren die Verlängerung der 6-Minuten-Gehstrecke sowie die Verbesserung der forcierten Vitalkapazität. Als Nebenwirkung traten infusionsbedingt in 32% eine transiente Urtikaria, seltener ein Angioödem, in einem Fall sogar eine schwere Atemwegsobstruktion, die eine Tracheostomie erforderlich machte, auf. Die Patienten berichteten auch über Hitzegefühl (Flush 23%), Kopf-, Bauch- und Rückenschmerzen (bis 9%), sowie Fieber und Rhinitis. Anti-Laronidase-Antikörper werden in 91% der Fälle beschrieben. Es kommt jedoch zügig zur Ausbildung einer Immuntoleranz. Ein Therapie-Abbruch aufgrund der Immunreaktion war in keinem Fall notwendig. Alle Patienten setzten die Behandlung in der offenen Verlängerung der Studie fort.

### **Kostenberechnung**

Laronidase ist ein im Jahre 2003 neu eingeführtes Arzneimittel, das sich in der klinischen Anwendung erst noch durchsetzen muss. Mit der Enzymersatztherapie ist erstmalig ein kausaler medikamentöser Behandlungsansatz verfügbar. Durch den Bedarf ist von einer raschen Verbreitung von Laronidase auszugehen. Die Kostenberechnung erfolgt unter der Annahme, dass innerhalb der nächsten beiden Jahre 20% der Patienten eine Enzymersatztherapie erhalten.

Die Inzidenz des M. Hurler beträgt in allen Populationen 1/100.000 Geburten<sup>90</sup>. Genaue Zahlen zur Prävalenz gibt es nicht. Legt man eine mittlere Lebensdauer von 10 Jahren zu Grunde, muss man von ca. 77 Patienten in Deutschland ausgehen. Die GKV-Marge beträgt somit 66 Patienten. Die Kosten für eine Ampulle Laronidase (500 E/5 ml) betragen 836,74 €. Bei einem durchschnittlichem Gewicht von 25 kg betragen die Kosten pro Patient im Jahr 225.920 €. Unter der Annahme, dass innerhalb der nächsten 2 Jahre 20% der Patienten von der Enzymtherapie profitieren sollen, entstünde ein Mehrbedarf von ca. 2,9 Mio. € pro Jahr.

Die Inzidenz des M. Hurler/Scheie beträgt 1/280.000 Geburten<sup>90</sup>. Bei einer Lebenserwartung von 25 Jahren<sup>102</sup> resultieren etwa 52 GKV-versicherte Patienten. Unter Annahme eines durchschnittlichen Gewichtes von 45 kg betragen die Behandlungskosten pro Patient im Jahr 406.656 €. In diesem Kollektiv entsteht somit ein Mehrbedarf von 4,1 Mio. € bei Substitution von 20% der infrage kommenden Fälle.

Der M. Scheie wird auf eine Inzidenz von 1/500.000 geschätzt<sup>90</sup>. Diese weniger progrediente Verlaufsform ist nicht mit einer wesentlichen Verkürzung der normalen Lebenserwartung behaftet<sup>93</sup>. In Deutschland leben ca. 132 Patienten mit M. Scheie, die GKV-Marge beträgt 114 Patienten. Bei einem mittleren Gewicht von 75 kg entstehen Kosten von 677.759 € pro Patient und Jahr, entsprechend einem Mehrbedarf von 17,6 Mio. €.

Eine Einsparung von Kosten bei der notwendigen symptomatischen Therapie der Erkrankung scheint bei der aktuellen Datenlage zumindest kurzfristig nicht möglich. So waren auch im Rahmen der Studien chirurgische Eingriffe wie Herzklappenersatz, ventrikulo-peritoneale-Shunt-Anlage, Kornea-Transplantation, Tracheostomie, Tonsillektomie, Adenoidektomie, Spondylodese oder Karpaltunnel-Entlastung notwendig. Auch eine Reduktion der physiotherapeutischen Behandlung ist nicht möglich.

Insgesamt ist festzustellen, dass durch die Enzymsubstitution bei Patienten mit Mukopolysaccharidose Typ I Mehrkosten in Höhe von 24,6 Mio. € im Segment der gesetzlichen Krankenversicherung entstehen, selbst unter der Voraussetzung, dass nur 20% der Patienten behandelt werden. Dies entspricht 49 Behandlungsfällen.

## 5 Diskussion

Zunächst erfolgt eine Diskussion der Methodik. Im Weiteren werden die Ergebnisse der Mehrbedarfsberechnung in einen Zusammenhang mit der Literatur gesetzt.

### 5.1 Priorisierung

Zur Priorisierung der Krankheitsbilder zur Mehrbedarfsberechnung wurde den etwa 140 Mitgliedern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ein Fragebogen zur Bewertung der Bedeutung der Erkrankungen für die Bedarfsdiskussion im ambulanten GKV-Arzneimittelsektor zugesandt (Kap. 3.1.2). Die hohe Rücklaufquote von 56% ist auf das besondere Kollektiv und seine Homogenität zurückzuführen: Die Mitglieder der AkdÄ werden ausgewählt und sind sicherlich nicht repräsentativ für die gesamte Ärzteschaft zusammengesetzt. Dennoch spiegelt die Befragung das Meinungsbild dieses wichtigen Beratungsgremiums der Bundesärztekammer wieder.

Die AkdÄ ist ein Expertenkreis, der sich im wesentlichen aus Klinikern zusammensetzt. Primär politisch aktive Ärzte finden sich in diesem Gremium eher selten. Trotz eines ausführlichen Anschreibens (Kap. 7.3), das die Hintergründe und Intentionen der Befragung und der Studie erläuterte, schien die Bedeutung des Begriffs „Mehrbedarf“ nicht klar. Auch die mehrmalige Bitte, die Indikation zu bewerten, nicht ein Arzneimittel, wurde nicht in allen Fällen umgesetzt. Als problematisch zeigte sich bei der Auswertung, dass die beispielhafte Angabe von innovativen Arzneimitteln zur Begründung eines eventuellen Mehrbedarfs einer Indikation zu Missverständnissen führte. So beurteilten einige Mitglieder die Bedeutung der innovativen Arzneimittel für die einzelnen Indikationen. Dies zeigte sich in einigen der beigefügten Kommentare. Die Indikationen Hypertonie und Morbus Parkinson, zu denen kein Beispielarzneimittel aufgeführt worden war, wurden von einigen Mitgliedern dementsprechend auch nicht beurteilt.

Dennoch zeigt der immense Vorsprung der Indikation „chronische Schmerzen“ bei der Beurteilung (Kap. 7.1.2) die große Bedeutung der Unterversorgung in diesem Bereich. Mit den Indikationen „Schizophrenie“ und „Depression“ auf Platz zwei und drei in der Rangfolge spiegelt sich ein möglicher nervenheilkundlicher Schwerpunkt in der Zusammensetzung der AkdÄ-Mitglieder wieder. Über die Bedeutung der koro-

naren Herzkrankheit auf Platz vier als Volkskrankheit und Todesursache Nummer eins in Deutschland herrscht ebenfalls Konsens. Als Vertreter der Orphan Diseases mit der höchsten Bewertung dieser Erkrankungsgruppe wurde die Mukopolysaccharidose Typ I berechnet. Die Bedeutung der Orphan Diseases schätzten fast alle AkdÄ-Mitglieder als gering ein. Dennoch soll an diesem Beispiel gezeigt werden, dass auch Erkrankungen mit geringer Prävalenz aufgrund der Höhe der Behandlungskosten zu erheblichen Belastungen der GKV führen können.

### **5.2 Kostenberechnung und Modellierung**

Grundlage der Ist-Kosten des Jahres 2003 war der Verschreibungsindex für Pharmazeutika (VIP) des IMS-Health 1.– 4. Quartal 2003<sup>24</sup>. Im VIP werden zu den nach ICD-10 verschlüsselten Diagnosen auf Basis einer Stichprobe niedergelassener Ärzte Verordnungen angegeben. Um auf die tatsächlichen Kosten rückzuschließen, wurden die Zahlen mit Hilfe des Arzneiverordnungs-Reports 2004 (AVR)<sup>5</sup> entsprechend dem Umsatz und den Verordnungen der einzelnen Wirkstoffe validiert. Im AVR wird den Verordnungen eines Präparates ein Umsatz zugeordnet. Hierbei werden alle verfügbaren Dosierungen und Packungsgrößen zusammengefasst. Unterschiedliche Dosierungen bei verschiedenen Indikationen werden somit nicht berücksichtigt. Ein Beispiel wäre die Dosierung von Amitriptylin. So beträgt die definierte Tagesdosis für diesen Wirkstoff bei der Depression 150 mg<sup>62</sup> während er in der Schmerztherapie als Koanalgetikum nur mit 25 mg<sup>36</sup> eingesetzt wird.

Die Verschlüsselung im VIP bezieht sich nicht nur auf wissenschaftlich gesicherte Diagnosen, sondern entspricht den Arbeitshypothesen der einzelnen Ärzte. Teilweise besteht die Möglichkeit Erkrankungen unterschiedlich zu verschlüsseln. Einen Tumorschmerz könnte man beispielsweise sowohl unter der malignen Erkrankung als auch möglicherweise unter „chronischer Schmerz“ einordnen.

IMS Health kauft die Daten zur Erstellung des VIP auf. Möglicherweise führt dieser Selektionsmechanismus bei Erstellung der Stichprobe zu Verzerrungen. Dennoch erscheint die Verwendung der Verordnungszahlen aufgrund des Mangels an aussagekräftigen Daten über die Verbindung von Verordnungen und Diagnosen in Deutschland gerechtfertigt.

Die Soll-Kosten wurden auf Basis von Leitlinien berechnet. Die verwendeten Dosierungen entsprechen den von den Leitlinien angegebenen. Ersatzweise wurden definierte Tagestherapiedosierungen (DDD) verwandt. Nur in Ausnahmefällen wurde auf weitere Angaben aus der Literatur zurückgegriffen. Die Problematik der bei Medikamenteneinstellungen höchst unterschiedlicher Dosierungen wurde somit umgangen. Komedikationen wurden anhand von Literaturangaben gewichtet. War die entsprechende Literatur nicht erhältlich, wurde auf die Verordnungen der Wirkstoffe im VIP unter den Indikationen zurückgegriffen. Somit war die Umsetzung einer leitliniengerechten Therapie aufgrund des Mangels an validen epidemiologischen Daten über Patientensubgruppen nicht in allen Fällen bis ins Detail gewährleistet. Eine Vermeidung dieser Verzerrung war jedoch nicht möglich.

Zur Modellierung der Kostenstruktur wurden unterschiedliche Szenarien entwickelt. Im Basisszenario wurde das reale Verschreibungsverhalten der niedergelassenen Ärzte nach dem Verschreibungsindex für Pharmazeutika auf die Prävalenz der verschiedenen Indikationen übertragen. Hierbei wurden alle Einsparmöglichkeiten wie der Austausch von Originalpräparaten durch Generika, die günstigsten Packungsgrößen und die Verwendung von Reimporten berücksichtigt. Wirkstoffe wurden jedoch nicht ausgetauscht. Einzige Ausnahme war eine fehlende Empfehlung eines Arzneistoffes seitens der verwandten Leitlinie. Das Verschreibungsverhalten der Ärzte wird durch eine Reihe von Faktoren wie der Budgetierung, aber auch dem Marketing der Pharmafirmen und dem eigenen Kenntnis- und Erfahrungsstand beeinflusst. Auf den Versuch kostenintensivere durch kostengünstige Wirkstoffe zu ersetzen wurde zunächst weitgehend verzichtet. Somit wurde jedoch auch in Kauf genommen, eine eventuell bestehende Überversorgung zu übernehmen, zum Beispiel wenn eine Komedikation für eine Patientensubgruppe häufiger verordnet wurde, als es einer ausreichenden Versorgung entsprechen würde. Eine Überversorgung, die über den in der Leitlinie gesteckten Rahmen hinaus ging, wurde allerdings nicht übernommen.

In der Literatur, zum Beispiel in den Leitlinien, aber auch im AVR, werden Empfehlungen zum Austausch von Wirkstoffen im Ordnungsverhalten der Ärzte gegeben. Substanzen werden als Mittel der ersten Wahl oder als Leitsubstanz<sup>3</sup> bezeichnet. Die Empfehlungen wurden in der Entwicklung weiterer Szenarien durch eine stärkere

Gewichtung dieser Substanzen in der Soll-Kostenberechnung umgesetzt. Der Austausch der Wirkstoffe, deren Wirksamkeit gut belegt ist, ist oftmals mit einer erheblichen Kostenersparnis verbunden, ohne die Qualität der Versorgung der Patienten zu gefährden.

Eine Mobilisierung des Sparpotentials durch Wirkstoffaustausch wird jedoch erheblicher Anstrengungen von Seiten der Ärzteschaft bedürfen. Intensive Fortbildungsmaßnahmen müssen durchgeführt und Vorbehalte ausgeräumt werden. Die Förderung einer kostengünstigen, leitliniengerechten Behandlung darf die Therapiefreiheit nicht gefährden. Leitlinien werden für eine definierte Behandlungssituation einer definierten Patientengruppe entwickelt<sup>103</sup>. Die Ergebnisse klinischer Studien können aber lediglich eine Grundlage der Therapieentscheidung des behandelnden Arztes sein. Bei der Therapieauswahl müssen eine Vielzahl von individuellen Faktoren des einzelnen Patienten berücksichtigt werden. Schlussendlich ist hier der Arzt gefordert, auf der Basis seiner Kenntnisse und Erfahrungen, unter der Berücksichtigung von Evidenz und Wirtschaftlichkeit, das Beste für den Patienten zu tun.

In einem Szenario wurde die Gewichtung älterer und innovativerer Wirkstoffgruppen in anderen Industrienationen auf die Verschreibungsverhältnisse in Deutschland übertragen. Die Auswahl ist weder repräsentativ noch soll eine Empfehlung impliziert werden.

Einzelne Szenarien aus den psychiatrischen Indikationen geben anhand einer Expertenbefragung einen Teil des Meinungsbildes der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wieder. Die Auswahl der Experten ist somit nicht repräsentativ. Die große Bandbreite des Meinungsspektrums zwischen konservativen und progressiven Experten zeigt aber die Schwierigkeit der Auseinandersetzung um die bestmögliche kostengünstigste Therapie. Es ist nicht Zielsetzung dieser Arbeit, die Therapiebreite aus Kostengesichtspunkten reduzieren zu wollen. Die Diskussion über die bestmögliche Therapie ist die Aufgabe von Fachgesellschaften und Expertengremien.

### **5.3 Diskussion der Krankheitsbilder**

Die Ergebnisse der Kostenberechnungen werden im Zusammenhang mit ihren Hintergründen aus der Literatur interpretiert und bewertet.

#### **5.3.1 Tumorschmerz**

Die Schmerzbehandlung ist noch immer ein vernachlässigtes Gebiet der Medizin. Dies drückt sich aus in der Zahl der Schmerzambulanzen und niedergelassenen Schmerztherapeuten pro Einwohner zum Beispiel im Vergleich zu den Skandinavischen Ländern, aber auch in der Zahl der Verordnungen von Schmerzmitteln wie der Opiode. Der Sachverständigenrat für die konzentrierte Aktion im Gesundheitswesen beschreibt im dritten Teil des Gutachtens 2001 eine Unterversorgung für die Therapie chronischer Schmerzen<sup>20</sup>.

Auch die Mitglieder der AkdÄ sehen die Bedeutung der Schmerztherapie als sehr wichtig an. Im Rahmen der subjektiven Priorisierung dieser Studie wurde die Indikation „chronische Schmerzen“ für die Berechnung des finanziellen Mehrbedarfs in der Arzneimitteltherapie mit weitem Abstand auf den ersten Platz gesetzt.

Trotz der großen medizinischen und volkswirtschaftlichen Bedeutung chronischer Schmerzen ist die Datenlage unzureichend. Hierbei spielen eine Vielzahl von Gründen eine Rolle. Eine Hauptschwierigkeit ist durch das Fehlen allgemeingültiger Definitionen und Diagnosekriterien bedingt. Chronische Schmerzen bestehen aus komplexen Symptomen mit verschiedenartiger Ausprägung. Ihre Beschreibung sollte Angaben über Lokalisation, Dauer, Stärke und Häufigkeit des Schmerzes enthalten. Des Weiteren sind Angaben über berufliche, soziale und psychologische und psychosomatische Auswirkungen nötig<sup>26</sup>. Exakte epidemiologische Daten würden es ermöglichen, die Qualität der schmerztherapeutischen Versorgung der Bevölkerung zu kontrollieren und Defizite zu erkennen und zu beseitigen.

Schmerzen werden unterteilt in akute und chronische Schmerzen. Chronische Schmerzen sind Schmerzen, die über die erwartete Heilungszeit hinausgehen<sup>104</sup>. Die Zahl der an Schmerzen leidenden Menschen wird in Deutschland auf bis zu zehn Millionen geschätzt<sup>105</sup>.

Die Unterversorgung der Patienten mit Tumorschmerzen wurde in vielen Studien deutlich. So zeigte Munziger<sup>25</sup> in einer Studie zur Versorgungsprävalenz der Opioidverschreibung bei terminal erkrankten Krebspatienten in Bremen, dass im Zeitraum 1995/96 nur 16,2% der Krebssterbefälle der Region in ihrem letzten Lebensjahr mit Opiaten versorgt wurden. Laut WHO erhalten 80% der Tumorpatienten in Deutschland keine ausreichende Schmerztherapie. Auch im internationalen Vergleich bestätigt sich die Unterversorgung von Schmerzpatienten. Der Narkotikaverbrauch<sup>106</sup> pro eine Million Einwohner lag im Zeitraum von 2000–2002 in Deutschland nur bei 7.949 DDD, während in den USA 22.524 DDD pro 1 Million Einwohner und in Dänemark 11.271 DDD pro 1 Million Einwohner verbraucht wurden.

Die Indikation „chronische Schmerzen“ wurde auf die Indikation „Tumorschmerz“ aus methodischen Gründen reduziert. Evidenzbasiert ist nur die Opioidtherapie des Tumorschmerzes und nicht von Nicht-Tumorschmerzen<sup>107</sup>, auch wenn die Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen dieser Substanzen und die Erfahrung von Arzt und Patient an der Wirksamkeit kaum Zweifel lassen.

Ebenfalls aus methodischen Gründen wurde auf die Verwendung eines „bottom up“-Ansatzes verzichtet. In der ICD-10-Verschlüsselung ist der Tumorschmerz keine eigenständige Diagnose. Die Kosten, die durch Tumorschmerzen verursacht werden, lassen sich nur zuordnen, wenn der Verordnende das Rezept der malignen Grunderkrankung zuordnet. Eine Verschlüsselung unter einer anderen Erkrankung, wie z. B. chronischen Schmerzen, kann somit nicht zugeordnet werden. Hierdurch würde eine Berechnung der Ist-Kosten auf Basis von Verordnungsdaten aus dem Verschreibungsindex für Pharmazeutika zu niedrig ausfallen.

Als problematisch erwies sich bei der Berechnung der Soll-Kosten die Dosisfindung der einzelnen Wirkstoffe. Wie in kaum einem anderen Bereich der Arzneimitteltherapie variieren die Dosierungen durch die individuelle Einstellung der Schmerzpatienten. Die Dosis von 120 mg wird von der WHO<sup>38</sup> als mittlere Tagesdosis für Morphin angegeben. Es kann jedoch nicht auf eine Normalverteilung der notwendigen bzw. Tatsächlich verwendeten Dosen geschlossen werden.

Bei der Berechnung der Soll-Kosten zeigte sich, dass die Kosten insbesondere von der Morphingewichtung abhängig sind. Vor diesem Hintergrund wird die Forderung mancher Kostenträger verständlich, die gängige Praxis der Bevorzugung des transdermalen Fentanyl bei der Versorgung der Patienten möge sich zu Gunsten von Morphin wenden. Morphin gilt als Referenzsubstanz bei der Behandlung von Schmerzen mit Stufe-III-Analgetika. Es kann ohne Qualitätsverlust für die Schmerzbehandlung in der Therapie stärker gewichtet werden. Das so mobilisierte Ersparnispotential könnte direkt in die Versorgung weiterer bisher noch nicht ausreichend behandelter Tumorschmerzpatienten investiert werden. Mögliche Gründe für die große Beliebtheit der Fentanylpflaster sind, neben dem Marketing der Pharmaindustrie, eine bessere Akzeptanz des Pflasters bei den Patienten. Der visuelle Eindruck ist weniger bedrohlich und kommt den Patienten in ihren Vorbehalten gegen eine Opiattherapie entgegen. Ängste vor einer Opiatabhängigkeit durch die Schmerztherapie sind in weiten Kreisen der Bevölkerung verbreitet. Vorurteile gegen eine Opiattherapie in der Ärzteschaft sind sogar ein möglicher Grund für die Unterversorgung von Tumorschmerzpatienten<sup>32</sup>. Hier ist weitere gründliche Aufklärungsarbeit von notwendig, um über die verbesserten Möglichkeiten der Opiattherapie zu informieren.

Dennoch ist eine ausreichende Versorgung aller Tumorschmerzpatienten selbst bei 80%iger Gewichtung von retardiertem Morphin mit den derzeitigen Ausgaben nicht zu gewährleisten. Die bisher aufgewandten Mittel würden selbst unter diesen Umständen nur für die Behandlung von 70% der Tumorschmerzpatienten ausreichen. 30% blieben weiter unversorgt. Hält der Trend zu Fentanylpflastern, wie er im AVR<sup>5</sup> dokumentiert wird, weiter an, so wird nur die Therapie von 48% der Patienten durch die Ausgaben gedeckt. Eine „ausreichende und wirtschaftliche“ Behandlung für alle Tumorschmerzpatienten ist also selbst bei Ausnutzung aller Einsparpotentiale nur durch eine Ausweitung der zur Verfügung stehenden Mittel zu gewährleisten.

Auf die Berücksichtigung von Nicht-Opioid-Analgetika (Stufe I) und schwach wirksamen Opioiden (Stufe II) wurde in der Kostenberechnung verzichtet. Unzweifelhaft werden die Therapiekosten primär durch die verordneten stark wirksamen Opiode verursacht. Analgetika der Stufe I nach WHO liegen preislich sogar zum großen Teil unter der Zuzahlungsgrenze. Ihre Wirksamkeit bei Tumorschmerzen wurde in mehre-

ren klinischen Studien belegt<sup>108</sup>. Unter NSAR-Medikation konnte in Untersuchungen ein Opioid sparender Effekt gezeigt werden<sup>109</sup>.

Um die Versorgungslücke bei Tumorschmerzpatienten zu schließen, wurden inzwischen erhebliche Fortbildungsanstrengungen unternommen. Beispiele sind das SUPPORT-Modell in Niedersachsen<sup>110</sup>, die Krebschmerzinitiative Mecklenburg-Vorpommern<sup>111</sup>, das STAN-Projekt im Großraum Köln<sup>112</sup> oder das Projekt „Tumorschmerz und Palliativmedizin“ in Rheinland-Pfalz<sup>113</sup>. Auch die Möglichkeit für die niedergelassenen Ärzte, die Kosten für die medikamentöse Versorgung von Tumorpatienten aus dem Budget zu nehmen, wirkt sich sicherlich positiv auf die Versorgungssituation aus.

Die Zunahme der Opioidverschreibungen von 204 Mio. DDD im Jahr 2000 auf 295 Mio. DDD im Jahr 2003<sup>5</sup> ist vor diesem Hintergrund als Erfolg zu werten. Dennoch ist gerade die Kontinuität von Fortbildungsmaßnahmen wichtig für eine nachhaltige Wirkung. Neben Drittmittel finanzierter Projekte ist besonders auf das Angebote der ärztlichen Akademien (z. B. Rheinland Pfalz, aber auch andere) hinzuweisen. Nur so ist eine Verbesserung der Betreuung tumorkrankter Patienten erreichbar, um ein Sterben in Würde möglich zu machen.

### **5.3.2 Schizophrenie**

Bei der medikamentösen Behandlung der Schizophrenie steht die Therapie mit Neuroleptika im Vordergrund. Ältere, sogenannte typische Neuroleptika, wie Haloperidol, verfügen zwar über eine starke antipsychotische Wirkung, jedoch auch über ausgeprägte extrapyramidale Störeffekte<sup>114</sup> und daraus resultierende unzureichende Compliance<sup>115</sup>. Da die Relapse-Rate von Patienten mit schlechter Compliance dreimal so hoch ist, wie die von Patienten mit guter Compliance<sup>116</sup>, führt dies zu unnötig erhöhten Behandlungskosten.

Kissling<sup>117</sup> zeigt für die Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen, dass zusätzlich Compliance verbessernde Maßnahmen die stationäre Wiederaufnahmerate so deutlich senkten, dass die Einsparungen im stationären Bereich sieben mal höher waren als die hierzu notwendigen Aufwendungen.

Das National Institute for Clinical Excellence (NICE) hat in seiner Leitlinie von 2002<sup>118</sup> die Verordnung atypischer Neuroleptika bei der Ersttherapie und bei Auftreten von unakzeptablen Nebenwirkungen unter typischen Neuroleptika empfohlen. Die Umstellung von Patienten, die bereits auf typische Neuroleptika eingestellt sind und diese gut vertragen, wird nicht empfohlen. Auf den Mangel an aussagekräftigen Langzeitstudien wird hingewiesen.

Die Gegensätze zwischen Befürwortern und Gegnern einer Präferenzierung der atypischen Neuroleptika bestehen nicht nur zwischen den AkdÄ-Mitgliedern, sondern ziehen sich durch weite Kreise der Ärzteschaft. Mit den verschiedenen Szenarien wurde diesem Umstand Rechnung getragen.

Die im Jahr 2003 aufgewandten Ausgaben für die medikamentöse Behandlung der Schizophrenie können eine ausreichende Versorgung der Patienten nur bei Zugrundelegung einer konservativen Beurteilung der jeweiligen Neuroleptika gewährleisten. Auch durch Empfehlungen, wie der Bevorzugung der Atypika in der Leitlinie „Schizophrenia“ von NICE<sup>50</sup>, werden klassische Neuroleptika in Zukunft durch atypische Neuroleptika weiter vom Markt verdrängt werden. Dies wird eine Ausweitung der finanziellen Mittel notwendig machen. Bei Zugrundelegung eines Atypika-Anteils von 90% der Patientenbehandlungen fehlen bereits auf dem Preisniveau des Jahres 2004 124,4 Mio. € (Kap. 4.2.2).

Leitliniengerecht wurde in der Soll-Kostenberechnung bezüglich der Neuroleptika von einer Monotherapie ausgegangen, auch wenn dies in der Praxis möglicherweise nicht immer der Realität entspricht. Niedrig potente Neuroleptika wie Promethazin, Pipamperon oder Melperon werden auch als Sedativum ohne Abhängigkeitspotential eingesetzt, um auf Tranquilizer verzichten zu können. Gelegentlich erfolgt auch die Kombinationstherapie zweier Neuroleptika im Falle des Therapieversagens der Monotherapie entgegen den Empfehlungen der Leitlinie, welche die Kombination zweier antipsychotischer Arzneimittel nur überlappend bei Therapiewechsel anraten<sup>50</sup>. Entsprechend steigen die Kosten. Der negative Mehrbedarf in Höhe von 18,9 Mio. € im konservativen Szenario ist sicherlich auch auf diese Effekte zurückzuführen. Nur ein Teil wird durch die noch nicht vollständige Realisierung möglicher Einsparpotentiale,

z. B. durch einen verstärkten Einsatz von Generika, bedingt sein. Es muss in diesen Fällen jedoch von Fehlversorgung ausgegangen werden.

Angesichts begrenzter finanzieller Ressourcen im Gesundheitswesen und des Wirtschaftlichkeitsgebots müssen wirtschaftliche Gesichtspunkte bei der Auswahl einer Behandlung berücksichtigt werden. So hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen in seinem Therapiehinweis „Atypische Neuroleptika“<sup>119</sup> eine restriktive Verordnungsweise mit Hinweis auf die deutlich höheren Kosten empfohlen. Werden jedoch außer den Arzneimittelkosten noch weitere Aufwendungen für die Therapie berücksichtigt, ergeben sich neue Gesichtspunkte:

Rüther<sup>120</sup> kommt bezüglich der Atypika zu folgendem Schluss: Durch die Aufnahme der Atypika als Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung der Schizophrenie in die Leitlinien steigen zwar die Arzneimittelkosten, mittelfristig wird aber die Therapie aufgrund von Einsparungen durch die Reduzierung von Rückfällen und der Ersparnisse bei der stationären Therapie und Versorgung weniger teuer.

Eine Kostenanalyse von Deckert<sup>121</sup> zur Schizophreniebehandlung in Deutschland kommt beim Vergleich von Olanzapin, Risperidon und Haloperidol zu vergleichbaren Therapiekosten (Risperidon 62.123 €, Haloperidol 61.550 €, Olanzapin 60.390 €). Die Kosteneffektivität der Atypika war bis zu 2,5 mal höher.

In einer Kostenanalyse<sup>122</sup> zur Schizophrenie in Deutschland nach der „bottom up“-Methode ergaben sich abhängig vom Betreuungsaufwand Jahresgesamtkosten von 16.670 € für einen ambulant behandelten Patienten, 63.640 € für einen stationär behandelten Patienten und 68.180 € für einen Patienten in der beruflichen Rehabilitation. Die direkten Kosten lagen für einen ambulant behandelten Patienten mit 2.923 € am niedrigsten, gefolgt von 32.657 € in einem psychiatrischen Krankenhaus und 40.402 € in der beruflichen Rehabilitation. Bei den im ambulanten Bereich behandelten Patienten verursachten Arzthonorare und Arzneimittel zusammen nur 4,5% der Gesamtkosten, während die indirekten Kosten 87% der Jahresgesamtkosten verursachten. In einer Regressionsanalyse prüften die Untersucher, ob höhere Krankheitskosten durch die Schwere der Erkrankung verursacht würden. Lediglich 18% der direkten Kosten waren vom Schweregrad der Erkrankung abhängig. 70% der direkten Kosten lassen sich hingegen durch die betreuende Institution erklären. Die Er-

gebnisse verdeutlichen, dass eine isolierte Budgetierung einzelner Bereiche auch ökonomisch keinen Sinn macht. Unter Kostengesichtspunkten ist eine Stärkung der ambulanten Behandlung dringend erforderlich.

In einer Studie zu den persönlichen Auswirkungen einer Schizophrenieerkrankung<sup>123</sup> waren von 404 Patienten 79% erwerbslos. 65% lebten nicht in einer Partnerschaft. Die niedrige Lebensqualität zeigte sich in ängstlichem und depressiven Verhalten, psychiatrischen Symptomen, Alkoholmissbrauch, eingeschränkten Sozialkontakten und eingeschränktem Freizeitverhalten. Abgesehen von den persönlich tragischen Verläufen und ihren ethischen Konsequenzen führen jedoch auch diese Faktoren bereits zu höheren Kosten. In einer prospektiven longitudinalen Analyse der die direkten Kosten beeinflussenden Faktoren in der Schizophreniebehandlung zeigte Kili-an<sup>124</sup>, dass Alkoholabusus, psychopathologische Symptome, Depression und die Anzahl stationärer Aufenthalte die direkten Kosten erhöhen, während eine stabile Partnerschaft oder ein stabiles Wohnumfeld mit niedrigeren Kosten korreliert waren. Der Autor folgerte, dass psychosoziale Interventionen auch unter Kostengesichtspunkten zu fordern wären. Doch auch Atypika sind hier gut eingesetzt, sind sie doch in der Regel wirksamer als die klassischen Substanzen auf die sogenannte „Minus-symptomatik“<sup>22</sup>, die die Patienten an einer aktiveren Teilnahme am Leben und auch am Erwerbsleben hindert.

Bei der Diskussion über den Mehrbedarf der Indikation Schizophrenie sollte berücksichtigt werden, dass die Krankheitskosten sowohl die Gesetzliche Krankenversicherung als auch die gesetzliche Renten- und Pflegeversicherung belasten. Haupt-hemmnisse bei der Versorgung Schizophreniekranker sind der fehlende transsektorale Ausgleich zwischen gesetzlicher Kranken-, Pflege- und Rentenversicherung, die zu starre Abschottung von Leistungssektoren und zu geringe intersektorale Kooperation der Therapeuten.

Wenn aus „Kostengründen“ eine optimale ambulante Behandlung oder Rezi-divprophylaxe nicht durchgeführt werden kann, führt dies zu unnötigen stationären Aufenthalten und somit zu Kosten, welche die vermeintlichen Einsparungen im ambulanten Sektor um ein Vielfaches übersteigen. So konnte Soumerai<sup>125</sup> in einer experimentellen Limitierung der Arzneimittelkosten bei ambulant behandelten Schizo-

phreniepatienten zeigen, dass der Anstieg der direkten Kosten im Laufe der Studie das 17-fache der Einsparungen betrug. Wenn es gelingt durch nebenwirkungsärmere Arzneimittel die Compliance zu verbessern oder nebenwirkungsbedingte stationäre Aufenthalte zu verhindern, führt dies zu Kostensenkungen. Relevante Einsparungen sind jedoch nur auf Basis einer Budget übergreifenden Kosten-Nutzen-Analyse zu erreichen, nicht durch Sparmaßnahmen in isolierten Budgets.

### 5.3.3 Depression

Bei rechtzeitig und korrekt diagnostizierter Depression besteht grundsätzlich eine gute Krankheitsprognose. Gute Therapieerfolge sind insbesondere von einer Kombination einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie mit einer Psychotherapie zu erwarten<sup>126</sup>. Dennoch werden bei der Mehrheit der Patienten diagnostische und therapeutische Probleme beobachtet<sup>127,128</sup>. Nur eine Minderheit erhält eine Medikation mit modernen Antidepressiva. Nach wie vor herrscht die Verordnung nicht selektiver Monoamin-Rückaufnahmehemmer (NSMRI) mit teilweise ungünstigerem Nebenwirkungsprofil, oft in subtherapeutischer Dosis und bei unzureichender Behandlungsdauer vor. Auch die Möglichkeit der Rezidivprophylaxe wird bei entsprechender Indikation zu selten genutzt.

Bei der Berechnung der Ist-Kosten ergibt sich die in der Kostendiskussion (Kap. 5.2) beschriebene Problematik.

Die Soll-Kostenberechnung im Szenario  $\alpha$  fußt auf der prozentualen Verteilung der Wirkstoffe im VIP<sup>24</sup>. Nach den Empfehlungen der Leitlinie<sup>62</sup> wurde von einer Monotherapie mit Antidepressiva ausgegangen. Ihre Gewichtung entspricht den Verordnungen von Antidepressiva im VIP. Somit wurde das existierende Ordnungsverhalten der niedergelassenen Ärzte auf bisher noch unversorgte Patienten übertragen.

In Ermangelung von Daten über die Prävalenz wahnhafter Depressionen in Deutschland wurde mit 7,5% auf die Verordnungshäufigkeit von Neuroleptika im VIP unter den Diagnosen F32 bis F34 zurückgegriffen. Nach Angaben psychiatrisch tätiger Mitglieder der AkdÄ liegt die Prävalenz wahnhafter Depressionen eher unterhalb die-

ser Verordnungshäufigkeit. Neuroleptika werden in der Praxis bei der Therapie der Depression auch aus einer Vielzahl anderer Indikationen eingesetzt, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Leitliniengerecht ist der Einsatz von Neuroleptika bei der Therapie der Depression jedoch nur bei Auftreten wahnhafter Episoden. Die Soll-Kosten werden somit geringfügig zu hoch berechnet.

Die Verordnung von Tranquilizern erfolgt nach dem VIP bei 8% der Patienten. Von der Leitlinie werden sie nicht empfohlen. Dennoch können sie im Rahmen der Depressionsbehandlung z. B. als Komedikation bei Therapie mit SSRI eingesetzt werden, falls eine sedierende Komponente gewünscht wird. Bei Komorbidität mit Angst- und Panikstörungen sind sie unverzichtbar.

Die Soll-Kostenberechnung im Szenario  $\alpha$  führt zu Gesamtkosten von 1.635,7 Mio. €. Die 2003 aufgewandten Ausgaben für die Behandlung der Depression betragen lediglich 512,2 Mio. €. Selbst bei einer konservativen Beurteilung von Antidepressiva fehlen zur Versorgung der Patienten 1.076,2 Mio. € (Kap. 4.2.3). Somit können bereits heute 2/3 der Patienten nicht leitliniengerecht mit einem Antidepressivum versorgt werden. Kommt es zu einer Ausweitung der Gewichtung moderner Antidepressiva, wie in Szenario  $\beta$  beschrieben, beträgt der notwendige Mehrbedarf auf dem Preisniveau von 2004 sogar 1.500,3 Mio. €. Ohne Ausweitung der bereitgestellten finanziellen Mittel wäre dann eine Versorgung von bis zu 3/4 der Patienten nicht mehr möglich.

Das Ergebnis der Expertenbefragung psychiatrisch tätiger AkdÄ-Mitglieder spiegelt die heterogene Einstellung der Meinungsträger über den Stellenwert moderner Antidepressiva wieder. In pharmaökonomischen Antidepressivastudien<sup>129</sup> zeigen die neueren Antidepressiva zwar eine höhere Compliance bei besserer Verträglichkeit und niedrigeren Abbruchraten sowie niedrigeren Therapiefolgekosten. Die diesbezüglichen Effekte sind jedoch begrenzt. Eine umfassende ökonomische Beurteilung ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich.

Vergleichende klinische Studien konnten keinen generellen Wirksamkeitsunterschied zwischen NSMRI, SSRI und anderen neuen Antidepressiva feststellen<sup>130</sup>. Somit bleibt bei der Substanzwahl neben der Erfahrung des verordnenden Arztes vor

allem das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzen zu beachten. NSMRI sind mit peripheren und zentralen anticholinergen Nebenwirkungen behaftet. Noch wichtiger sind die kardialen Nebenwirkungen wie Erregungsleitungsstörungen und Herzfrequenzanstieg, die durch einen chinidinartigen Effekt der NSMRI bedingt sind<sup>131</sup>. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist die Verordnung eines modernen Antidepressivums risikoärmer<sup>132</sup>.

SSRI können Übelkeit, Agitiertheit oder sexuelle Dysfunktion auslösen. Zudem begünstigen sie insbesondere in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern gastrointestinale Blutungen<sup>133</sup>. Ihre Rolle im Hinblick auf Suizidalität wird kontrovers beurteilt. Einerseits werden unter SSRI mehr Suizide beobachtet als unter NSMRI<sup>134</sup>. Andererseits werden nach einer noch unveröffentlichten Studie von Hegerl<sup>135</sup> 13% der Suizidversuche mit dem verordneten Antidepressivum unternommen, wobei die geringere Toxizität der SSRI zu beachten ist. Angesichts von jährlich 11.000 Suiziden und 110.000 Suizidversuchen in Deutschland ist dies ein nicht zu vernachlässigender Gesichtspunkt.

Die FDA hat vor der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit SSRI gewarnt, da Metaanalysen insbesondere in dieser Gruppe mehr Suizidversuche als bei der Behandlung mit NSMRI zeigen<sup>136</sup>.

Nach Oeljeschläger und Müller-Oerlinghausen<sup>137</sup> sind Fortschritte in der Behandlung auch nicht primär von neuen Wirkstoffen, sondern eher von einer Optimierung der bestehenden Therapieoptionen zu erwarten, einschließlich rationaler Dosierungsstrategien auch durch Plasmaspiegelbestimmungen.

Insbesondere vor dem Hintergrund, dass nur etwa 20% der Depressionskranken eine Therapie nach internationalen Leitlinien erhält, sind Verbesserungen in der ambulanten Therapie zu fordern. Etwa 10% aller Patienten einer allgemeinmedizinischen Praxis leiden an einer Depression<sup>138</sup>. Die Studienlage zeigt jedoch, dass nur ca. 50% von ihnen auch entsprechend diagnostiziert werden<sup>139</sup>. Die Gründe sind vielfältig. Depressive Erkrankungen müssen zuverlässig erkannt werden. Depressive Patienten berichten jedoch im hausärztlichen Bereich nur selten über eine entsprechende Kernsymptomatik. Häufig wird zunächst über somatische Beschwerden wie Schlaf-

störungen, Appetitminderung, Kraftlosigkeit oder Schmerzen geklagt. 70% aller Depressionspatienten werden von Allgemeinmedizinern versorgt.

Die Gründe für die schlechte Versorgung Depressiver liegen jedoch nur zum Teil in unzureichender Diagnostik. Die Gründe liegen insbesondere im unverändert schlechten Ruf psychischer Erkrankungen allgemein und der schlechten Akzeptanz einer Psychopharmakotherapie in der Bevölkerung und der damit verbundenen Stigmatisierung<sup>140</sup>. Zudem zwingt der Budgetdruck die Ärzte zu kostengünstigen Verordnungen. Dies führt zu Restriktionen in Bezug auf neuere teurere Antidepressiva, die jedoch nebenwirkungsärmer sind. Generikafähige Wirkstoffe werden unterdosiert. Dieses Argument ist kurzfristig, weil die Arzneimittelkosten weniger als 10% der direkten Krankheitskosten ausmachen.

Die Bedeutung der Sekundärprävention liegt in der Verminderung des Rezidivrisikos sowie der Verringerung des Suizidrisikos. Ohne medikamentöse Therapie erleiden 25% der Patienten innerhalb von 6 Monaten nach einer Ersterkrankung einen Rückfall. Im weiteren Verlauf sind es bis zu 50% der Erkrankten<sup>55</sup>. Die Wahrscheinlichkeit weiterer depressiver Episoden wird beeinflusst durch die Anzahl vorangegangener Episoden, einem frühen Erkrankungsbeginn, der Komorbidität mit einer Angsterkrankung oder fehlender sozialer Unterstützung.

Zur Verbesserung der Defizite wurde das Kompetenznetz Depression gegründet<sup>141</sup>. Auch andere Ansätze, wie z. B. Modelle zur integrierten Versorgung werden diskutiert. Depressive Störungen sind in dem Koordinierungsausschuss der Spitzenverbände im Gesundheitswesen in die erweiterte Auswahl für die Entwicklung exemplarischer Disease Management Programme aufgenommen worden.

Eine Verbesserung der ambulanten Therapie wird nicht nur für die betroffenen Patienten eine deutliche Entlastung bedeuten. Sie wird auch in Bezug auf die Gesamtkosten kostengünstiger zu realisieren sein<sup>142</sup>.

### 5.3.4 Koronare Herzkrankheit

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in Deutschland. Die Prävention stellt die kausale Therapie der Atherosklerose in ihren unterschiedlichen Manifestationsformen dar. Qualität und Größe der klinischen Interventionsstudien haben in den letzten Jahren zugenommen und wurden um klinische Endpunkte wie Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse erweitert. Erst nach eingehender Prüfung, z. B. durch Metaanalysen der Cochrane Collaboration, finden die Ergebnisse Eingang in die Leitlinien der Kardiologischen Gesellschaften. Konvergenz in den Empfehlungen zur Prophylaxe und Behandlung der KHK ist die Folge. Die Richtlinien, nach denen die Soll-Kostenberechnung der KHK erfolgten, werden sowohl von der AkdÄ, als auch von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz-Kreislaufforschung (DGK)<sup>143</sup>, NICE<sup>144</sup> oder der amerikanischen kardiologischen Gesellschaft<sup>145</sup> vertreten.

Diabetiker ohne bisherigen Myokardinfarkt haben das gleiche Risiko einen Myokardinfarkt zu erleiden wie Nicht-Diabetiker, die bereits einen Myokardinfarkt überlebt haben<sup>146</sup>. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt somit die Maßnahmen der Sekundärprävention auch für Diabetiker. Diese Überlegungen sind in die Berechnung der KHK-Kosten jedoch nicht eingegangen. Sie werden aus methodischen Gründen der Behandlung des Diabetes mellitus zugeordnet.

Die bisherige Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Prävention zur Feststellung der Behandlungsindikation wird zunehmend durch das risikofaktorabhängige 10-Jahresrisiko kardiovaskulärer Mortalität ersetzt<sup>68,83,147</sup>. Zur Risikoabschätzung kann unter anderem der PROCAM-Risk-Score<sup>148</sup> dienen.

In Zeiten zunehmenden Kostendrucks sind jedoch auch die ökonomischen Folgen einer generellen Anwendung dieser Maßnahmen zu diskutieren. Der Nutzen der Prävention ist anhand randomisierter klinischer Studien belegt. Kosten-Nutzen-Analysen geben die Zahl „qualifizierter Lebensjahre“ (QALY)<sup>149</sup>, die der Patient in Wohlbefinden durch die Therapie hinzugewonnen hat, an. Die Ergebnisse zeigen übereinstimmend, dass alle therapeutischen Prinzipien mit bewiesener günstiger Datenlage, also Betablocker, Statine, ACE-Hemmer und Thrombozytenaggregationshemmer, im kos-

tengünstigen Bereich liegen. Einige Studien zeigen sogar die Möglichkeit zu Einsparungen durch Prävention kardialer Ereignisse auf<sup>150,151</sup>.

Die Kosteneffektivität einer leitliniengerechten Sekundärprophylaxe wird durch zahlreiche Studien gestützt:

Lauterbach<sup>150</sup> zeigt in einer Studie das Einsparpotential aus gesamtgesellschaftlicher Sicht einer leitliniengerechten Therapie der Risikofaktoren der KHK. Sollten im Rahmen einer Sekundärprävention nach Herzinfarkt alle Patienten konsequent mit einem Statin versorgt werden, errechnet sich über einen Zeitraum von 5 Jahren ein Einsparvolumen von fast 750 Mio. €.

In einer Untersuchung von Olsen<sup>151</sup> wurden die ökonomischen Konsequenzen einer Gabe von Metoprolol nach Infarkt untersucht. Dabei wurden sowohl die direkten als auch die indirekten Kosten berücksichtigt. Ferner wurden Einsparungen erfasst, die durch die Vermeidung eines kardialen Ereignisses erzielt werden konnten. Nach diesen Berechnungen führt die Gabe eines Betablockers im Postinfarktstadium sogar zu einem finanziellen Gewinn durch Einsparungen von ca. 2900 € pro Patient während einer dreijährigen Behandlungsdauer.

In Computersimulationsberechnungen zur Reinfarktprophylaxe mit ASS<sup>149</sup>, in die Einsparungen der direkten Kosten, z. B. durch weniger Krankenhausaufenthalte, eingingen, wurden Einsparungen von ca. 2800 € pro Patient errechnet.

Die Investition in eine leitliniengerechte Sekundärprophylaxe ist somit als Investition in die Zukunft zu betrachten. Dass es sich hierbei um beträchtliche Summen handelt, zeigt eine Krankheitskostenstudie bezogen auf das Jahr 1996. Die über die verbliebene Lebenszeit der KHK-Patienten verursachten Gesamtkosten beliefen sich auf 56 Mrd. €. Darin waren 19,5 Mrd. € direkte und 36,5 Mrd. € indirekte Kosten enthalten<sup>152</sup>.

Als Ergänzung der medikamentösen Therapie empfehlen die Leitlinien eine Reihe von begleitenden Maßnahmen wie Ausdaueraktivität, eine Reduktion des Body-Mass-Index auf 18,5–25 kg/m<sup>2</sup>, Mittelmeerkost, eine Einstellung des Rauchens, sowie die Einstellung von Hypertonie und des Diabetes mellitus. In der Sekundärprävention<sup>153</sup> reduziert das Einstellen des Rauchens die Mortalität um relative 50%, die medikamentöse Versorgung mit Thrombozytenaggregationshemmern, ACE-

Hemmern, Betablockern und Statinen um relative 20–30%. Trotz dieser positiven Nutzen-Risiko-Relation werden die Maßnahmen der Sekundärprävention nur unzureichend akzeptiert und angewendet. Hier zeigt sich exemplarisch die Inkonsequenz des bestehenden Arzneimittelbudgets, da eine leitliniengerechte Therapie letztendlich die Gesamtkosten der Behandlung senkt. Im kardiovaskulären Bereich sind alle Maßnahmen jedoch nur langfristig, also nach Jahren erfolgreich.

Von Seiten der gesetzlichen Krankenversicherung wird argumentiert, dass bei Ausnutzung aller Einsparmöglichkeiten wie Verordnung von Generika und der Vermeidung umstrittener Arzneimittel das Einsparvolumen ausreichend sei, den Mehrbedarf durch Unterversorgung und Innovationen zu decken. Im Bereich der KHK ist dies nicht möglich. Unter Beachtung aller Einsparmöglichkeiten und unter der Annahme, in 90% der Behandlungsfälle das jeweils kostengünstigste Statin und den kostengünstigsten ACE-Hemmer einsetzen zu können, entstehen im Szenario 2 Mehrkosten in Höhe von 704,5 Mio. €. Entsprechend können mit den 2003 aufgewandten Ausgaben nur 65% der Patienten leitliniengerecht behandelt werden. Doch selbst dieses Ausmaß der Versorgung kann ohne Ausweitung der Kosten nur durch erhebliche Anstrengungen der Ärzteschaft mobilisiert werden. Wird in der Soll-Kostenberechnung das derzeitige Ordnungsverhalten der niedergelassenen Ärzte bezüglich der Wirkstoffauswahl zugrunde gelegt, entstehen bei Behandlung aller KHK-Patienten Kosten in Höhe von 2.127,2 Mio. €. Dies entspricht einem Mehrbedarf von 1.312,2 Mio. €. Anders ausgedrückt können mit der derzeit zur Verfügung stehenden finanziellen Mitteln nur 43% der Patienten leitliniengerecht versorgt werden. Durch die in 2004 beschlossene Festpreisregelung für Statine und Angiotensinrezeptorantagonisten (§ 35 SGB V) bestehen jedoch für 2005 weitere Einsparmöglichkeiten.

Mit der Aufnahme der KHK in die Disease Management Programme ist möglicherweise mit einer weiteren Verbesserung der Behandlungsqualität durch eine leitliniengerechten Therapie zu rechnen. Ohne Bereitstellung weiterer Mittel wird dieses wünschenswerte Ziel jedoch nicht zu erreichen sein. Bevor es möglicherweise nach Jahren zu einer Verringerung der Folgekosten durch eine verbesserte Therapie kommen mag, wird heute auch in Arzneimittel investiert werden müssen. Nach der Krankheitskostenstudie<sup>49</sup> des Statistischen Bundesamtes wird bereits heute jeder sechste Euro im deutschen Gesundheitswesen zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankun-

gen ausgegeben. Durch die demographische Entwicklung und einem unverändert wenig gesunden Lebensstil großer Teile unserer Bevölkerung ist für die Zukunft eher mit einer weiteren Zunahme der Prävalenz der KHK zu rechnen. Insbesondere die Primärprävention muss dringend gefördert werden, sicherlich nicht in erster Linie durch medikamentöse Maßnahmen. Aber auch bereits Erkrankte sollten ausreichend therapiert werden können. Dazu wird eine Steigerung des Ausgabenvolumens der Arzneimittelkosten zur Behandlung der KHK unumgänglich sein.

### **5.3.5 Mukopolysaccharidose Typ I**

Durch die Zulassung von Laronidase im Jahr 2003 ist erstmalig ein kausaler Behandlungsansatz der Mukopolysaccharidose Typ I verfügbar. Bedingt durch den fatalen Verlauf der Erkrankung, insbesondere der Unterform Morbus Hurler, ist mit einer großen Nachfrage dieses Arzneimittels insbesondere auch von Seiten der Patienten bzw. ihrer Eltern zu rechnen (Kap. 4.2.5).

Dennoch sind bezüglich eines breiten Einsatzes Zweifel angebracht. Wie bei Zulassung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Orphan Disease üblich, ist der Umfang der Zulassungsstudien begrenzt. Durch die Zulassung wird das Sammeln weiterer Erfahrungen in der Anwendung erst ermöglicht. Doch bereits in den beiden Zulassungsstudien wurden fast ausschließlich Patienten mit der Unterform Hurler/Scheie therapiert. In der Anwendung bei Patienten unter 5 Jahren bestehen keine Erfahrungen. Das Arzneimittel ist in dieser Altersgruppe auch nicht zugelassen. Die geistige Retardierung ist mit Laronidase nicht zu beeinflussen. Das Arzneimittel kann die Blut-Hirnschranke nicht überwinden<sup>100,101</sup>. Es ist davon auszugehen, dass bei Patienten mit Morbus Hurler bereits schwerste Schädigungen bestehen, bevor das Arzneimittel im Alter von 5 Jahren erstmalig nach den Zulassungsbedingungen eingesetzt werden kann. Für jüngere Kinder bleibt als kausale medikamentöse Therapie nur der Einsatz von Laronidase im Off-Label-Use. Somit bleibt die Knochenmarkstransplantation bei Hurler-Patienten, soweit möglich, wohl auch weiterhin Therapie der ersten Wahl.

Auffällig ist, dass die Therapie mit Laronidase in den Studien auf kardiopulmonale Symptome der Erkrankung keinen, oder nur einen geringen, Effekt hatte, und dies,

obwohl die kardiopulmonale Dekompensation der finale Endpunkt der Erkrankung ist. Ob die fehlende Wirkung auf eine zu kurze Studiendauer zurückzuführen ist, werden weitere Studien zeigen müssen.

Fraglich bleibt, ob Patienten mit Morbus Scheie, die zwar mit erheblicher Osteoarthritis belastet sind, aber eine normale Lebenserwartung haben, tatsächlich in größerem Umfang an einer so aufwendigen Therapie mit erheblichen Nebenwirkungen partizipieren werden. Möglicherweise stellt bei dieser Patientengruppe die bisherige symptomatische Therapie die weniger belastende Alternative dar.

Dennoch wird bei der begrenzten Verfügbarkeit der Knochenmarkstransplantation die Laronidasetherapie für viele Patienten, die an der Mukopolysaccharidose Typ I erkrankt sind, der einzige kausale Behandlungsansatz sein. Durch den fatalen Verlauf der Formen Hurler und Hurler/Scheie setzen Patienten und ihre Eltern ihre Hoffnungen auf neue Therapieansätze. Ob bei längerfristiger Anwendung von Laronidase ein über die Beeinflussung von Lebergröße, Längenwachstum, Glykosaminoglykansausscheidung, Reduktion des Schlaf-Apnoe-Index und der Verbesserung der Beweglichkeit hinausgehender Effekt auch auf die Lebenserwartung zu beobachten sein wird, bleibt abzuwarten.

### **5.4 Ausblick**

Im Rahmen der Qualitätssicherung erfolgt in Deutschland zunehmend eine Fokussierung auf eine leitliniengerechte Therapie. Evidenz basierte Medizin wird gerne als Argument zur Kostenreduktion gebraucht. Die vorliegende Studie zeigt jedoch, dass eine leitliniengerechte Therapie mit einem erheblichen finanziellen Mehrbedarf im Arzneimittelsektor verbunden sein kann. Abhängig vom berechneten Szenario fehlen zu einer leitliniengerechten Arzneimitteltherapie der fünf Krankheitsbilder zwischen 1.902,5 und 3.248,3 Mio. €. Mit der Entwicklung und Ausweitung von Disease Management Programmen auf weitere Krankheitsbilder werden erhebliche Investitionen in Arzneimittel verbunden sein. Allein für die Behandlung der KHK, zu der bereits ein DMP besteht, beträgt der Mehrbedarf im günstigsten Fall 704,5 Mio. € (Kap. 4.2.4). Bei Beibehaltung des derzeitigen Ordnungsverhaltens der behandelnden Ärzte

bezüglich der Wirkstoffauswahl fehlen 1.312,2 Mio. €. Weitere DMPs zur Chronikerbehandlung werden folgen.

Wie unter anderem die Bewertung des Fragebogens durch die Mitglieder der AkdÄ zeigt, ist die Unterversorgung bei Tumorschmerzpatienten bereits tief im Bewusstsein der Ärzteschaft verankert. Unter der Voraussetzung, dass es gelingt, den Anteil des Morphins an der Therapie mit Stufe-III-Analgetika auf 80% zu erhöhen, beträgt das finanzielle Defizit in der Tumorschmerztherapie mit stark wirksamen Opioiden bereits 116,1 Mio. € (Kap. 4.2.1). Lässt sich der bis dato unveränderte Trend zu Fentanyl-Pflastern nicht brechen, beträgt das Defizit sogar 286,8 Mio. €.

Die Diskussion über den Stellenwert atypischer Neuroleptika wird in Fachkreisen offensiv geführt. In internationalen Leitlinien, wie zum Beispiel in der Leitlinie „Schizophrenia“ des NICE<sup>50</sup>, werden Atypika bereits zur Ersteinstellung der Patienten empfohlen. Eine zu starke Berücksichtigung merkantiler Interessen bei der Leitlinienerstellung kann dem NICE sicherlich nicht unterstellt werden. Mit der Zeit wird diese Entwicklung zur Ausweitung der Gewichtung von Atypika im Verordnungsverhalten der niedergelassenen Ärzte führen. Steigt der Atypika-Anteil an den Neuroleptika auf 90%, beträgt das Defizit zur Finanzierung einer leitliniengerechten Therapie der Schizophrenie 124,4 Mio. € (Kap. 4.2.2).

Das Kompetenznetz Depression<sup>141</sup> wurde u. a. zur Qualitätssicherung der Therapie der Depression gegründet. Die in Kapitel 5.3.3 skizzierte Studienlage zur Versorgung Depressionskranker zeigt erhebliche Probleme in der Diagnostik der Depression. Hier müssen erhebliche Anstrengungen zur Verbesserung unternommen werden. Eine evidenzbasierte Therapie der diagnostizierten Patienten ist jedoch mit einer Ausweitung der Ausgaben verbunden. Bei einer konservativen Beurteilung von Antidepressiva können mit den bisher aufgewandten finanziellen Mitteln bereits heute 2/3 der Patienten nicht mit einem Antidepressivum versorgt werden. Der Mehrbedarf beträgt 1.076,2 Mio. € (Kap. 4.2.3). Bei einer stärkeren Gewichtung moderner Antidepressiva beträgt das Defizit 1.500,3 Mio. €. In diesem Fall erhalten 3/4 der Patienten kein Antidepressivum.

Orphan Drugs, wie die Laronidase zur Behandlung der in der Arbeit berechneten Mukopolysaccharidose Typ I, sind Arzneimittel zur Therapie seltener Erkrankungen mit oftmals schwerwiegendem Verlauf. Die begrenzte Größe der Zielgruppe führt zu sehr hohen Preisen, auch wenn die Entwicklung und Markteinführung der Arzneimittel vom Gesetzgeber bevorzugt behandelt werden. So beträgt der Bedarf zur Behandlung von 20% der Patienten mit Mukopolysaccharidose 24,6 Mio. € (Kap. 4.2.5), obwohl nur 49 Fälle in Deutschland therapiert werden. Dennoch sollte aus ethischen Gründen die Versorgung mit Orphan Drugs gewährleistet werden.

Bei einem begrenzten Ausgabenvolumen und den Verhandlungen um finanzielle Mehrbewilligungen wird einer Ausgabenverteilung eine Diskussion und Feststellung von Prioritäten vorausgehen müssen. Es wird die Aufgabe der Gesundheitspolitik sein, die Finanzierung einer leitliniengerechten Therapie möglich zu machen, insbesondere wenn sie im Rahmen von Chronikerprogrammen (DMP) obligat ist. Alternativ bliebe lediglich eine offene Rationierungsdebatte<sup>1</sup>.

## 6 Zusammenfassung

Begrenzte Mittel im Gesundheitswesen erfordern ein wirtschaftliches Ordnungsverhalten. Erstmals seit 1997 konnte im Jahr 2003 durch das Beitragssicherungsgesetz eine Senkung der Arzneimittelausgaben erreicht werden. Im Rahmen der Qualitätssicherung wird eine leitliniengerechte Therapie implementiert. In der vorliegenden Studie wurden die aus einer leitliniengerechten Arzneimitteltherapie resultierenden Kosten aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung berechnet und mit den Ausgaben des Vorjahres verglichen.

In einem Priorisierungsprozess, der durch eine Expertenbefragung der Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ergänzt wurde, wurden fünf Krankheitsbilder ermittelt: Als Beispiele für besonders kostenträchtige Erkrankungen wurden die Depression, die koronare Herzkrankheit und die Schizophrenie berechnet. Der Tumorschmerz stellt eine Behandlungsindikation dar, bei der die bestehende Unterversorgung inzwischen weiter ins Bewusstsein der Ärzteschaft gerückt ist. Die Mukopolysaccharidose Typ I wurde als Beispiel einer Orphan Disease berechnet, bei der durch eine Arzneimittelinnovation erstmalig ein kausaler medikamentöser Therapieansatz gegeben ist. In einer Modellierung wurden die Kosten konservativer und innovativer Szenarien berechnet.

Der Mehrbedarf für die Behandlung des Tumorschmerzes mit stark wirksamen Opioiden (WHO Stufe III) wurde je nach Gewichtung der einzelnen Wirkstoffe auf zwischen 116,1 und 286,8 Mio. € quantifiziert. Die Kosten der Koanalgetika und Adjuvantien betragen 47,9 Mio. €.

Bei Beibehaltung des derzeitigen Verhältnisses von klassischen zu atypischen Neuroleptika bei der Behandlung der Schizophrenie ließen sich die Ausgaben um 18,9 Mio. € verringern, falls alle Einsparpotentiale realisiert werden könnten. Da internationale Leitlinien inzwischen Atypika bei Ersteinstellung einer Schizophrenie präferieren, ist jedoch mit einer stärkeren Gewichtung von atypischen Neuroleptika in Zukunft zu rechnen. Bei einem Anteil von 90% Atypika entstehen auf dem Preisniveau von 2004 zusätzliche Kosten in Höhe von 124,4 Mio. €.

In der Diagnostik und Therapie der Depression bestehen erhebliche Defizite. Die Unterversorgung dieser Erkrankung im GKV-Arzneimittel-Sektor lässt sich auf mindestens 1.076,2 Mio. € quantifizieren. Somit können auch bei einer konservativen Beurteilung von Antidepressiva 2/3 der Patienten mit den derzeitigen Ausgaben nicht mit einem entsprechenden Arzneimittel versorgt werden. Bei einer Gewichtung moderner Antidepressiva von 80% steigt der Mehrbedarf auf 1.500,3 Mio. €.

Im Disease Management Programm der KHK ist eine leitliniengerechte Therapie obligat. Sollen alle KHK-Patienten von einer evidenzbasierten Therapie profitieren, beträgt der Mehrbedarf mindestens 704,5 Mio. €. Können nicht alle Einsparpotentiale realisiert werden, fallen bis zu 1.312,2 Mio. € an Mehrkosten an.

Seit 2003 ist die Laronidase zur Behandlung der Mukopolysaccharidose Typ I zugelassen. Sollen 20% der Patienten therapiert werden, entstehen Kosten in Höhe von 24,6 Mio. €.

Je nach gewähltem Szenario besteht zwischen Ausgaben und erforderlichen finanziellen Mitteln für eine leitliniengerechte Therapie der berechneten Krankheitsbilder ein Mehrbedarf von 1.902,5 bis zu 3.248,3 Mio. €.

## **7 Anhang**

## 7.1 Tabellen

### 7.1.1 Objektive Liste

Tabelle 4

Indikation	Beispiele für innovative Wirkstoffe	F	U	I	O	V	E
KHK	Tirofiban, Clopidogrel	F	U	I		V	E
COPD	Tiotropiumbromid	F	U	I		V	
Mamma Ca	Trastuzumab, Fulvestrant	F	U	I			E
Hypercholesterinämie	Ezetimib, Colesevelam	F	U	I		V	
Asthma	Montelukast	F	U	I		V	
Alzheimer	Galantamin	F	U	I			
Osteoporose	Teriparatid	F	U	I			
Hypertonie			U	I		V	
Diabetes mellitus	Pioglitazon/Rosiglitazon, Repaglinid, Insulin glargin	F	U	I		V	
Colon Ca	Capecitabin, Irinotecan, Tegafur, Oxaliplatin	F		I			E
chron. Schmerzen			U	I		V	
Depression	SSRI		U	I			
Harninkontinenz	Oxybutynin	F		I			
M. Fabry	Agalsidase alfa und beta	F			O		
Harnstoffzyklusdefekt	Natriumphenylbutyrat	F			O		
M. Gaucher	Imiglucerase	F			O		
Pulmonale Hypertonie	Bosentan	F			O		
Rheumatoide Arthritis	Anakinra, Etanercept, Leflunomid, Rofecoxib	F				V	E
Pneumonie	Linezolid, Ertapenem, Telithromycin	F		I			
Influenza Ther/Proph.	Zanamivir, Oseltamivir	F		I			
Leukämie	Alemtuzumab, Arsentrioxid, Imatinib	F			O		

## Anhang

Reproduktionsmed.	Lutropin alfa	F					E
Transplantatabsto- ßung	Basiliximab, Daclizumab	F					E
Multiple Sklerose	Glatirameracetat	F					E
HIV	Nevirapin, Tenofovir disoproxil, Efavirenz, Valaciclovir, Atazanavir, Emitricitabin, Enfuvirtid	F					E
Anämie	Darbepoetin alfa	F					E
Hepatitis B	Adefovirdipivoxil	F					E
Hepatitis C	Interferon alfacon 1, Pegin- terferon alfa 2b	F					E
Gastritis ink. UI- kuskrankheit			U	I			
Malaria	Co-Artemether	F					
Epilepsie	Levetiracetam, Topiramal	F					
Maculadegeneration	Verteporfin	F					
atopische Dermatitis	Tacrolimus	F					
Feigwarzen	Imiquimod	F					
Basalzellkarzinom	Methylaminolevulinat	F					
Plattenepithelkarzi- nom	Temoporfin	F					
nephropathische Zystinose	Mercaptaminbitartrat	F					
Narkolepsie	Modafinil	F					
Urticaria	Laronidase	F					
Hyperphosphatämie Dialyse	Sevelamer	F					
Opiatsubstitution	Levacetylmethadol	F					
Kutanes T Zell Lym- phom	Bexaroten	F					
M. Crohn	Infliximab	F					
drohender Abort	Atosiban	F					

## Anhang

Torticollis	Botulinumtoxin B	F					
Aspergillose	Caspofungin, Voriconazol	F					
Tumorinduzierte Hyperkalzämie	Zoledronsäure	F					
Thromboembolieprophylaxe	Fondaparinux						
Neutropenie	Pegfilgrastim	F					
M. Parkinson			U				
Schizophrenie			U				
Spondylitis ankylosans				O			E
Harnwegsinfekt					I		
Hyperurikämie					I		
Struma					I		
Harninkontinenz					I		
Prostatahyperplasie					I		
Arthrose					I		
Pyelonephritis					I		
Akuter respiratorischer Infekt							
Glomerulonephritis				O			
Lupus erythematodes				O			
Sklerodermie				O			
Psoriasis							
Divertikulose					I		
Reizdarmsyndrom					I		
Glaukom							
Otitis					I		
Herzinsuffizienz					I		
Kardiomyopathie							
Migräne							
Schlaganfall			U				
Polyneuropathie							

## Anhang

---

Vaskuläre Demenz							
Bipolare Störung		U					
Koagulopathie							
Prostata-Ca							E
Tbc							
Herpes zoster							
Akute Darminfektion				I			
<p><b>F:</b> Zulassung eines innovativen Arzneimittels seit 1998 mit der Bewertung A oder B nach Fricke u. Klaus  <b>U:</b> Unterversorgung nach SVR  <b>I:</b> Lebenszeitinzidenz &gt; 5%, <b>O:</b> Orphan Disease, <b>V:</b> Verordnungssteigerung in 2002, <b>E:</b> Spezialpräparat nach Fricke und Klaus</p>							

## 7.1.2 Fragebogen und Auswertung

Tabelle 5

### Fragebogen

Bitte bewerten Sie die Bedeutung der einzelnen Indikation stellvertretend für die gesamte Ärzteschaft, nicht nur unter Berücksichtigung Ihres Fachgebietes.

Indikation	Beispiele für Wirkstoffe	Sehr wichtig	Wichtig	Weniger wichtig	Unwichtig	Keine Meinung
<b>Alzheimer</b>	Galantamin					
<b>Anämie</b>	Darbepoetin alfa					
<b>Asthma</b>	Montelukast					
<b>Atopische Dermatitis</b>	Tacrolimus					
<b>Chronische Schmerzen</b>	Opiate					
<b>Colon-Karzinom</b>	Capecitabin, Irinotecan, Tegafur, Oxaliplatin					
<b>COPD</b>	Tiotropiumbromid					
<b>Depression</b>	SSRI					
<b>Diabetes mellitus</b>	Pioglitazon, Rosiglitazon, Repaglinid, Insulin glargin					
<b>Gastritis inkl. Ulkuskrankheit</b>	Protonenpumpeninhibitoren					
<b>Harninkontinenz</b>	Oxybutinin					
<b>Harnstoffzyklusdefekt</b>	Natriumphenylbutyrat					
<b>Hepatitis B</b>	Adefovirdipivoxil					
<b>Hepatitis C</b>	Interferon alfacon 1, Peginterferon alfa 2b					
<b>HIV</b>	Nevirapin, Tenofovir disoproxil, Efavirenz					

<b>Hypercholesterinämie</b>	Ezetimib, Colesevelam					
<b>Hypertonie</b>						
<b>Infertilität</b>	Lutropin alpha					
<b>Influenza Ther/Proph.</b>	Zanamivir, Oseltamivir					
<b>KHK</b>	Tirofiban, Clopidogrel					
<b>Leukämie</b>	Alemtuzumab, Arsen- trioxid, Imatinib					
<b>M. Crohn</b>	Infliximab					
<b>M. Fabry</b>	Agalsidase alfa und beta					
<b>M. Gaucher</b>	Imiglucerase, Miglustat					
<b>M. Parkinson</b>						
<b>Mamma-Karzinom</b>	Trastuzumab					
<b>Migräne</b>	Triptane					
<b>Mukopolysaccharidose I</b>	Laronidase					
<b>Multiple Sklerose</b>	Glatirameracetat					
<b>Neutropenie</b>	Pegfilgrastim					
<b>Osteoporose</b>	Teriparatid					
<b>Pneumonie</b>	Linezolid, Ertapenem					
<b>Pulmonale Hypertonie</b>	Bosentan, Iloprost					
<b>Rheumatoide Arthritis</b>	Anakinra, Etanercept, Leflunomid					
<b>Schizophrenie</b>	atyp. Neuroleptika					
<b>Schlaganfall</b>	Clopidogrel					
<b>Transplantatnachsorge</b>	Basiliximab, Daclizumab					
<b>Tumorinduzierte Hyperkalzämie</b>	Zoledronsäure					

**Innerhalb der Indikationsliste sind folgende weitere innovative Arzneimittel zu berücksichtigen**

<b>Indikation</b>	<b>innovativer Wirkstoff</b>

Tabelle 6

**Wertung durch die AkdÄ-Mitglieder**

<b>Indikation</b>	<b>Beispiele für Wirkstoffe</b>	<b>Sehr wichtig</b>	<b>Wichtig</b>	<b>weniger wichtig</b>	<b>Unwichtig</b>	<b>Keine Meinung</b>
<b>Alzheimer</b>	Galantamin	15	23	12	1	21
<b>Anämie</b>	Darbepoetin alfa	6	24	19	4	19
<b>Asthma</b>	Montelukast	8	25	15	5	19
<b>Atopische Dermatitis</b>	Tacrolimus	6	15	26	2	23
<b>Chronische Schmerzen</b>	Opiate	43	21	2	0	6
<b>Colon-Karzinom</b>	Capecitabin, Irinotecan, Tegafur, Oxaliplatin	8	21	13	2	28
<b>COPD</b>	Tiotropiumbromid	10	30	12	1	19
<b>Depression</b>	SSRI	27	21	8	0	16
<b>Diabetes mellitus</b>	Pioglitazon, Rosiglitazon, Repaglinid, Insulin glargin	20	31	3	7	11
<b>Gastritis inkl. Ulkuskrankheit</b>	Protonenpumpeninhibitoren	31	17	8	3	13
<b>Harninkontinenz</b>	Oxybutinin	1	19	22	7	23
<b>Harnstoffzyklusdefekt</b>	Natriumphenylbutyrat	4	5	5	14	44
<b>Hepatitis B</b>	Adefovirdipivoxil	8	31	13	1	19
<b>Hepatitis C</b>	Interferon alfacon 1, Peginterferon alfa 2b	18	31	8	0	15
<b>HIV</b>	Nevirapin, Tenofovir disoproxil, Efavirenz	19	27	5	0	21
<b>Hypercholesterinämie</b>	Ezetimib ,Colesevelam	8	18	20	13	13
<b>Hypertonie</b>		28	10	2	1	31
<b>Infertilität</b>	Lutropin alpha	0	6	26	4	36

<b>Influenza Ther/Proph.</b>	Zanamivir, Oseltamivir	7	14	23	13	15
<b>KHK</b>	Tirofiban, Clopidogrel	28	22	8	2	12
<b>Leukämie</b>	Alemtuzumab, Arsen-trioxid, Imatinib	9	23	5	2	33
<b>M. Crohn</b>	Infliximab	9	22	20	0	21
<b>M. Fabry</b>	Agalsidase alfa und beta	12	6	11	10	33
<b>M. Gaucher</b>	Imiglucerase, Miglustat	11	9	10	10	32
<b>M. Parkinson</b>		16	18	3	0	35
<b>Mamma-Karzinom</b>	Trastuzumab	15	19	9	1	28
<b>Migräne</b>	Triptane	22	26	8	0	16
<b>Mukopolysaccharidose I</b>	Laronidase	8	12	6	7	39
<b>Multiple Sklerose</b>	Glatirameracetat	9	23	9	1	30
<b>Neutropenie</b>	Pegfilgrastim	7	24	12	3	26
<b>Osteoporose</b>	Teriparatid	2	16	22	5	27
<b>Pneumonie</b>	Linezolid, Ertapenem	5	23	15	5	24
<b>Pulmonale Hypertonie</b>	Bosentan, Iloprost	11	23	15	2	21
<b>Rheumatoide Arthritis</b>	Anakinra, Etanercept, Leflunomid	13	29	8	0	22
<b>Schizophrenie</b>	atyp. Neuroleptika	22	28	1	0	21
<b>Schlaganfall</b>	Clopidogrel	17	27	10	3	15
<b>Transplantatnachsorge</b>	Basiliximab, Daclizumab	10	16	16	1	29
<b>Tumorinduzierte Hyperkalzämie</b>	Zoledronsäure	8	17	22	5	20

Tabelle 7

**Punktebewertung**

<b>Indikation</b>	<b>Beispiele für Wirkstoffe</b>	<b>Sehr wichtig</b>	<b>Wichtig</b>	<b>weniger wichtig</b>	<b>Unwichtig</b>	<b>Gesamtpunkte</b>
<b>Alzheimer</b>	Galantamin	30	23	-12	-2	39
<b>Anämie</b>	Darbepoetin alfa	12	24	-19	-8	9
<b>Asthma</b>	Montelukast	16	25	-15	-10	16
<b>Atopische Dermatitis</b>	Tacrolimus	12	15	-26	-4	-3
<b>Chronische Schmerzen</b>	Opiate	86	21	-2	0	105
<b>Colon-Karzinom</b>	Capecitabin, Irinotecan, Tegafur, Oxaliplatin	16	21	-13	-4	20
<b>COPD</b>	Tiotropiumbromid	20	30	-12	-2	36
<b>Depression</b>	SSRI	54	21	-8	0	67
<b>Diabetes mellitus</b>	Pioglitazon, Rosiglitazon, Repaglinid, Insulin glargin	40	31	-3	-14	54
<b>Gastritis inkl. Ulcuskrankheit</b>	Protonenpumpeninhibitoren	62	17	-8	-6	65
<b>Harninkontinenz</b>	Oxybutinin	2	19	-22	-14	-15
<b>Harnstoffzyklusdefekt</b>	Natriumphenylbutyrat	8	5	-5	-28	-20
<b>Hepatitis B</b>	Adefovirdipivoxil	16	31	-13	-2	32
<b>Hepatitis C</b>	Interferon alfacon 1, Peginterferon alfa 2b	36	31	-8	0	59
<b>HIV</b>	Nevirapin, Tenofovir disoproxil, Efavirenz	38	27	-5	0	60
<b>Hypercholesterinämie</b>	Ezetimib, Coleselevam	16	18	-20	-26	-12
<b>Hypertonie</b>		56	10	-2	-2	62
<b>Infertilität</b>	Lutropin alpha	0	6	-26	-8	-28

<b>Influenza Ther/Proph.</b>	Zanamivir, Oseltamivir	14	14	-23	-26	-21
<b>KHK</b>	Tirofiban, Clopidogrel	56	22	-8	-4	66
<b>Leukämie</b>	Alemtuzumab, Arsen-trioxid, Imatinib	18	23	-5	-4	32
<b>M. Crohn</b>	Infliximab	18	22	-20	0	20
<b>M. Fabry</b>	Agalsidase alfa und beta	24	6	-11	-20	-1
<b>M. Gaucher</b>	Imiglucerase, Miglustat	22	9	-10	-20	1
<b>M. Parkinson</b>		32	18	-3	0	47
<b>Mamma-Karzinom</b>	Trastuzumab	30	19	-9	-2	38
<b>Migräne</b>	Triptane	44	26	-8	0	62
<b>Mukopolysaccharidose I</b>	Laronidase	16	12	-6	-14	8
<b>Multiple Sklerose</b>	Glatirameracetat	18	23	-9	-2	30
<b>Neutropenie</b>	Pegfilgrastim	14	24	-12	-6	20
<b>Osteoporose</b>	Teriparatid	4	16	-22	-10	-12
<b>Pneumonie</b>	Linezolid, Ertapenem	10	23	-15	-10	8
<b>Pulmonale Hypertonie</b>	Bosentan, Iloprost	22	23	-15	-4	26
<b>Rheumatoide Arthritis</b>	Anakinra, Etanercept, Leflunomid	26	29	-8	0	47
<b>Schizophrenie</b>	atyp. Neuroleptika	44	28	-1	0	71
<b>Schlaganfall</b>	Clopidogrel	34	27	-10	-6	45
<b>Transplantatnachsorge</b>	Basiliximab, Daclizumab	20	16	-16	-2	18
<b>Tumorinduzierte Hyperkalzämie</b>	Zoledronsäure	16	17	-22	-10	1

### 7.1.3 Kostenberechnung und Modellierung

Tabelle 8

#### Soll-Kostenberechnung der Behandlung des Tumorschmerzes im Szenario I

Arzneimittel	Tagestherapie	Jahrestherapie	Patienten	%	Kosten
Morphin ret. 120 mg	3,85 €	1.405,25 €	34100	15,5	47.919.025 €
Buprenorphin transd. 70 µg/h	6,79 €	2.478,35 €	16280	7,4	40.347.538 €
Fentanyl TTS 50 µg/h	7,05 €	2.573,25 €	142120	64,6	365.710.290 €
Oxycodon ret. 80 mg	7,57 €	2.763,05 €	19580	8,9	54.100.519 €
Hydromorphon ret. 32 mg	7,63 €	2.783,27 €	7920	3,6	22.043.506 €
Bedarf für Schmerzspitzen (20% der Schmerztage)					
Morphin 30 mg	1,03 €	375,95 €	35200	16	13.233.440 €
Buprenorphin sublingual 0,4 mg	1,76 €	642,40 €	8800	4	5.653.120 €
<b>Bedarf der Opioidtherapie Stufe III bei Tumorschmerz</b>					<b>549.007.438 €</b>

Tabelle 9

#### Soll-Kostenberechnung des Tumorschmerzes im Szenario II

##### 40%ige Morphingewichtung

Arzneimittel	Tagestherapie	Jahrestherapie	Patienten	%	Kosten
Morphin ret. 120 mg	3,85 €	1.405,25 €	88000	40	123.662.000 €
Buprenorphin transd. 70 µg/h	6,79 €	2.478,35 €	11220	5,1	27.807.087 €
Fentanyl TTS 50 µg/h	7,05 €	2.573,25 €	102300	46,5	263.243.475 €
Oxycodon ret. 80 mg	7,57 €	2.763,05 €	13200	6	36.472.260 €
Hydromorphon ret. 32 mg	7,63 €	2.783,27 €	7040	3,2	19.594.227 €
Bedarf für Schmerzspitzen (20% der Schmerztage)					
Morphin 30 mg	1,03 €	375,95 €	35200	16	13.233.440 €
Buprenorphin sublingual 0,4 mg	1,76 €	642,40 €	8800	4	5.653.120 €
<b>Bedarf der Opioidtherapie Stufe III bei Tumorschmerz</b>					<b>489.665.609 €</b>

Tabelle 10

**60%ige Morphingewichtung**

Arzneimittel	Tagestherapie	Jahrestherapie	Patienten	%	Kosten
Morphin ret. 120 mg	3,85 €	1.405,25 €	132000	60	185.493.000 €
Buprenorphin transd. 70 µg/h	6,79 €	2.478,35 €	7480	3,4	18.538.058 €
Fentanyl TTS 50 µg/h	7,05 €	2.573,25 €	68200	31	175.495.650 €
Oxycodon ret. 80 mg	7,57 €	2.763,05 €	8800	4	24.314.840 €
Hydromorphon ret. 32 mg	7,63 €	2.783,27 €	3520	1,6	9.797.114 €
Bedarf für Schmerzspitzen (20% der Schmerztage)					
Morphin 30mg	1,03 €	375,95 €	35200	16	13.233.440 €
Buprenorphin sublingual 0,4 mg	1,76 €	642,40 €	8800	4	5.653.120 €
<b>Bedarf der Opioidtherapie Stufe III bei Tumorschmerz</b>					<b>432.525.222 €</b>

Tabelle 11

**80%ige Morphingewichtung**

Arzneimittel	Tagestherapie	Jahrestherapie	Patienten	%	Kosten
Morphin ret. 120 mg	3,85 €	1.405,25 €	176000	80	247.324.000 €
Buprenorphin transd. 70 µg/h	6,79 €	2.478,35 €	3740	1,7	9.269.029 €
Fentanyl TTS 50 µg/h	7,05 €	2.573,25 €	34100	15,5	87.747.825 €
Oxycodon ret. 80 mg	7,57 €	2.763,05 €	4400	2	12.157.420 €
Hydromorphon ret. 32 mg	7,63 €	2.783,27 €	1760	0,8	4.898.557 €
Bedarf für Schmerzspitzen (20% der Schmerztage)					
Morphin 30 mg	1,03 €	375,95 €	35200	16	13.233.440 €
Buprenorphin sublingual 0,4 mg	1,76 €	642,40 €	8800	4	5.653.120 €
<b>Bedarf der Opioidtherapie Stufe III bei Tumorschmerz</b>					<b>380.283.391 €</b>

Tabelle 12

**Adjuvantien und Koanalgetika**

<b>Kortikosteroide</b>	<b>Tagestherapie</b>	<b>Jahrestherapie</b>	<b>Patienten</b>	<b>%</b>	<b>Kosten</b>
Dexamethason	0,57 €	208,05 €	51700	23,5	10.756.185 €
<b>Psychoanaleptika</b>					
Amitryptilin	0,16 €	58,40 €	44000	20	2.569.600 €
<b>Laxantien</b>					
Lactulose	0,35 €	127,75 €	220000	100	28.105.000 €
<b>Antiemetika</b>					
Metoclopramid	0,30 €	109,50 €	59400	27	6.504.300 €
<b>Gesamtkosten</b>					<b>47.935.085 €</b>

Tabelle 13

**Ist-Kostenberechnung der Schizophrenie 2003**

Präparat	Wirkstoff	F20-29 Schi- zophre- nie/Wahnh. St. in 1.000	Verord. AVR in 1.000	Umsatz AVR	Umsatz IMS Verordnungen
<b>Antipsychotika</b>		<b>3942</b>			<b>384.614.808 €</b>
<b>Klassische Neuro- leptika</b>					
Fluanxol	Flupentixol	192	251,8	13.433.700 €	10.243.330 €
Seroquel	Quetiapin	159	284,5	48.029.900 €	26.842.721 €
Promethazin nrx	Promethazin	124	501	5.306.100 €	1.313.286 €
Perazin nrx	Perazin	111	181,1	5.255.000 €	3.220.900 €
Taxilan	Perazin	44	129,4	3.544.800 €	1.205.342 €
Haldol	Haloperidol	109	234,7	8.774.600 €	4.075.123 €
Haloperidol ratio	Haloperidol	71	159	1.902.400 €	849.499 €
Haloperidol nrx	Haloperidol	65	85	1.431.800 €	1.094.906 €
Haloperidol Soh	Haloperidol	25	602,5	13.592.800 €	564.017 €
Levomepromazin	Levomepromazin	92	180,9	3.631.900 €	1.847.069 €
Neurocil	Levomepromazin	53	178,2	2.973.800 €	884.464 €
Lyogen	Fluphenacin	81	97,4	4.308.400 €	3.582.961 €
Dapotum	Fluphenacin	21	35,9	295.300 €	172.738 €
Fluphenacin nrx	Fluphenacin	32	176,8	9.579.200 €	1.733.792 €
Ciatyl-Z	Zuclopenthixol	81	155,8	6.793.700 €	3.532.026 €
Chlorprotixen nrx	Chlorprotixen	72	163,6	2.161.400 €	951.227 €
Truxal	Chlorprotixen	55	258,7	3.127.400 €	664.890 €
Chlorprotixen hsp	Chlorprotixen	21	441,4	5.469 €	260 €
Benperidol nrx	Benperidol	42	43,5	1.760.300 €	1.699.600 €
Glianimon	Benperidol	24	40,6	1.401.800 €	828.650 €
Dipiperon	Pipamperon	46	590,4	11.719.000 €	913.066 €
Pipamperon nrx	Pipamperon	27	152,9	3.084.400 €	544.662 €
Thioridazin nrx	Thioridazin	31	196	4.579.300 €	724.277 €
Decentan	Perphenacin	31	56,8	1.347.000 €	735.158 €
Perphenacin nrx	Perphenacin	21	79,4	2.024 €	535 €
Eunerpan	Melperon	19	328,9	4.073.700 €	235.331 €
Melperon ratio	Melperon	19	378,1	4.656.000 €	233.970 €

## Anhang

<b>Atypische Neuroleptika</b>					
Zyprexa	Olanzapin	606	984,9	192.972.400 €	118.734.160 €
Risperdal	Risperidon	428	1133,4	149.976.400 €	56.634.815 €
Solian	Amisulprid	166	190,4	43.242.600 €	37.701.006 €
Clozapin nrx	Clozapin	116	133,8	12.046.500 €	10.443.901 €
Leponex	Clozapin	73	164,7	14.096.800 €	6.248.126 €
Elcrit	Clozapin	72	53,5	3.873.600 €	5.213.069 €
Clozapin hex	Clozapin	61	46	2.972.300 €	3.941.528 €
Clozapin beta	Clozapin	37	414,6	33.977.000 €	3.032.197 €
Nipolept	Zotepin	58	65,8	2.204.400 €	1.943.088 €
Zeldox	Ziprasidon	48	60,4	15.867.500 €	12.609.934 €
Summe		3333			325.195.626 €
<b>Hypnotika und Sedativa</b>		<b>258</b>			<b>1.816.179 €</b>
Chloraldurat poh	Chloralhydrat	31	263,6	1.855.600 €	218.223 €
<b>Tranquilizer</b>		<b>442</b>			<b>3.136.945 €</b>
Tavor	Lorazepam	103	1061,6	9.565.200 €	928.048 €
Lorazepam nrx	Lorazepam	91	363,5	2.421.000 €	606.083 €
Lorazepam ratio	Lorazepam	41	175,5	1.138.500 €	265.974 €
Diazepam ratio	Diazepam	25	1134,7	2.049.600 €	45.157 €
Summe		260			1.845.262 €
<b>Antidepressiva</b>		<b>672</b>			<b>29.846.322 €</b>
Quilonum	Lithium	65	219,1	5.322.900 €	1.579.135 €
Hypnorex	Lithium	51	205,6	4.985.100 €	1.236.576 €
Remergil	Mirtazapin	43	902,7	102.960.200 €	4.904.496 €
Trevilor	Venlafaxin	8	508,3	72.713.200 €	1.144.414 €
Insidon	Opipramol	27	1938,5	33.874.600 €	471.815 €
Trimipramin nrx	Trimipramin	23	426,6	9.865.100 €	531.874 €
Amitriptylin nrx	Amitriptylin	7	874,9	10.056.800 €	80.464 €
Summe		224			9.948.774 €
<b>Parkinsonmittel</b>		<b>314</b>			<b>5.047.141 €</b>
Biperiden nrx	Biperiden	27	170,2	2.073.900 €	328.997 €
Akineton	Biperiden	29	273	5.376.500 €	571.130 €
Summe		56			900.127 €
<b>Gesamtausgaben</b>					<b>424.461.396 €</b>
<b>Gesamtausgaben GKV</b>					<b>370.979.261 €</b>

Tabelle 14

**Soll-Kostenberechnung der Schizophrenie im Szenario A**

Wirkstoffe	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten	Patienten	%	Gesamtkosten
<b>Klassische Neuroleptika</b>				44,7%	
Perazin	0,77 €	281,05 €	14018	5	3.939.913 €
Levomepromethacin	1,13 €	411,83 €	12897	4,6	5.311.392 €
Promethacin	0,47 €	171,59 €	14299	5,1	2.453.502 €
Chlorprotixen	0,98 €	359,53 €	12897	4,6	4.636.818 €
Fluphenacin	0,99 €	360,26 €	10093	3,6	3.636.182 €
Zuclopenthixol	0,92 €	336,60 €	7009	2,5	2.359.343 €
Flupentixol	1,13 €	415,66 €	14860	5,3	6.176.597 €
Benperidol	0,35 €	127,35 €	5607	2	714.096 €
Melperon	1,24 €	453,11 €	3364	1,2	1.524.470 €
Pipamperon	1,52 €	556,08 €	6448	2,3	3.585.884 €
Haloperidol	0,71 €	259,15 €	23832	8,5	6.175.942 €
<b>Atypische Neuroleptika</b>				55,3%	
Amisulprid	3,86 €	1.408,90 €	14579	5,2	20.540.765 €
Clozapin	2,61€	952,87 €	26355	9,4	25.112.742 €
Quetiapin	4,85 €	1.770,25 €	14019	5	24.816.338 €
Risperidon	6,18 €	2.254,17 €	37570	13,4	84.688.410 €
Olanzapin	5,80 €	2.117,58 €	53270	19	112.804.737 €
Ziprasidon	5,94 €	2.168,10 €	4205	1,5	9.118.085 €
Zotepin	1,17 €	425,88 €	5047	1,8	2.149.289 €
<b>Tranquilizer</b>				11,2%	
Lorazepam	0,34 €	122,86 €	28317	10,1	3.479.056 €
Diazepam	0,22 €	81,47 €	3084	1,1	251.254 €
<b>Hypnotika</b>				6,5	
Chloralhydrat	0,99 €	359,63 €	18224	6,5	6.554.020 €
<b>Parkinsonmittel</b>					
Biperiden	0,66 €	239,81 €	22430	8	5.378.749 €

## Anhang

<b>Antidepressiva</b>				17%	
Lithium	0,32 €	116,80 €	28037	10	3.274.733 €
Mirtazapin	1,46 €	533,66 €	10374	3,7	5.536.111 €
Venlafaxin	2,38 €	870,31 €	1963	0,7	1.708.060 €
Trimipramin	0,92 €	337,15 €	11215	4	3.781.089 €
Amitriptylin	0,65 €	237,25 €	10093	3,6	2.394.649 €
<b>Gesamtkosten Schizophrenie</b>					<b>352.102.229 €</b>

Tabelle 15

### Soll-Kostenberechnung der Schizophrenie im Szenario B

Wirkstoffe	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten	Patienten	%	Gesamtkosten
<b>Klassische Neuroleptika</b>				10,0%	
Perazin	0,77 €	281,05 €	3084	1,1	866.781 €
Levomepromethacin	1,13 €	411,83 €	2804	1	1.154.650 €
Promethacin	0,47 €	171,59 €	3084	1,1	529.187 €
Chlorprotixen	0,99 €	359,53 €	2804	1	1.008.004 €
Fluphenacin	0,99 €	360,26 €	2243	0,8	808.040 €
Zuclopenthixol	0,92 €	336,60 €	1682	0,6	566.242 €
Flupentixol	1,14 €	415,66 €	3364	1,2	1.398.474 €
Benperidol	0,35 €	127,35 €	1121	0,4	142.819 €
Melperon	1,24 €	453,11 €	841	0,3	381.118 €
Pipamperon	1,52 €	556,08 €	1402	0,5	779.540 €
Haloperidol	0,71 €	259,15 €	5607	2	1.453.163 €
<b>Atypisch. Neuroleptika</b>				90,0%	
Amisulprid	3,86 €	1.408,90 €	23832	8,5	33.576.250 €
Clozapin	2,61 €	952,87 €	42897	15,3	40.874.996 €
Quetiapin	4,85 €	1.770,25 €	22710	8,1	40.202.468 €
Risperidon	6,18 €	2.254,17 €	61121	21,8	137.776.666 €
Olanzapin	5,80 €	2.117,58 €	86635	30,9	183.456.125 €
Ziprasidon	5,94 €	2.168,10 €	6729	2,4	14.588.937 €
Zotepin	1,17 €	425,88 €	8131	2,9	3.462.744 €

## Anhang

<b>Tranquilizer</b>				11,2%	
Lorazepam	0,34 €	122,86 €	28317	10,1	3.479.056 €
Diazepam	0,22 €	81,47 €	3084	1,1	251.254 €
<b>Hypnotika</b>				6,5	
Chloralhydrat	0,99 €	359,63 €	18224	6,5	6.554.020 €
<b>Parkinsonmittel</b>					
Biperiden	0,66 €	239,81 €	22430	8	5.378.749 €
<b>Antidepressiva</b>				17%	
Lithium	0,32 €	116,80 €	28037	10	3.274.733 €
Mirtazapin	1,46 €	533,67 €	10374	3,7	5.536.111 €
Venlafaxin	2,38 €	870,31 €	1963	0,7	1.708.060 €
Trimipramin	0,92 €	337,15 €	11215	4	3.781.089 €
Amitriptylin	0,65 €	237,25 €	10093	3,6	2.394.649 €
<b>Gesamtkosten Schizophrenie</b>					<b>495.383.926 €</b>

Tabelle 16

**Ist-Kostenberechnung der Depression 2003**

<b>Arzneimittel</b>	<b>Wikstoff</b>	<b>F32-F34</b> in 1.000	<b>Verord. AVR</b> in 1.000	<b>Umsatz AVR</b>	<b>Umsatz IMS</b> <b>Verord.</b>
<b>Antidepressiva</b>		11818			<b>533.666.334 €</b>
<b>NSMRI</b>					
Amitriptylin nrx	Amitriptylin	444	874,9	10.056.800 €	5.103.691 €
Amitriptylin ct	Amitriptylin	101	158	1.519.700 €	971.454 €
Amineurin	Amitriptylin	303	533,7	5.991.700 €	3.401.696 €
Amitriptylin beta	Amitriptylin	153	238,6	1.905.500 €	1.221.884 €
Saroten	Amitriptylin	250	446,5	7.457.000 €	4.175.252 €
Amioxid nrx	Amitriptylinoxid	84	106,7	1.956.200 €	1.540.026 €
Doxepin nrx	Doxepin	288	517,6	9.869.800 €	5.491.697 €
Aponal	Doxepin	338	581,2	8.622.900 €	5.014.694 €
Doxepin ratio	Doxepin	127	243,4	4.438.700 €	2.316.002 €
Doneurin	Doxepin	136	164,2	2.544.700 €	2.107.669 €
Doxepin dura	Doxepin	117	198,8	2.398.700 €	1.411.710 €
Mareen	Doxepin	85	107,5	2.128.700 €	1.683.158 €
Doxepin soh	Doxepin	72	92,5	1.596.000 €	1.242.292 €
Doxepin azu	Doxepin	43	105,6	1.155.600 €	470.557 €
Stangyl	Trimipramin	297	551	14.918.600 €	8.041.423 €
Trimipramin nrx	Trimipramin	261	426,6	9.865.100 €	6.035.610 €
Anafranil	Clomipramin	51	214,5	7.415.900 €	1.763.221 €
Ludiomil	Maprotilin	38	85,8	1.434.600 €	635.371 €
Insidon	Weitere TZA	1123	1938,5	33.874.600 €	19.624.027 €
Nortrilen	Nortryptilin	94	103,8	1.666.200 €	1.508.890 €
Opipramol nrx	Opipramol	123	237,7	4.396.600 €	2.275.060 €
Summe NSMRI.		4528			76.035.383 €
<b>SSRI</b>					
Cipramil	Citalopram	165	310,7	33.823.700 €	17.962.377 €
Citalopram hexal	Citalopram	159	210,9	13.916.000 €	10.491.437 €
Citalopram ratio	Citalopram	149	228	14.899.900 €	9.737.215 €
Citalopram stada	Citalopram	107	119,5	7.591.200 €	6.797.141 €
Citalopram azu	Citalopram	106	136,7	8.656.100 €	6.712.119 €

## Anhang

Fluoxetin ratio	Fluoxetin	77	133,2	4.897.400 €	2.831.080 €
Seroxat	Paroxetin	40	92,1	9.077.000 €	3.942.237 €
Paroxat	Paroxetin	93	150,6	12.308.500 €	7.600.867 €
Zoloft	Sertralin	290	461,9	50.547.500 €	31.735.819 €
Gladem	Sertralin	57	108,1	12.381.800 €	6.528.794 €
Summe SSRI		1243			104.339.085 €
<b>Alpha2-Antagonisten/SNRI</b>					
Remergil	Mirtazapin	812	902,7	102.960.200 €	92.615.135 €
Trevilor	Venlafaxin	477	508,3	72.713.200 €	68.235.681 €
Summe SNRI		1289			160.850.816 €
<b>Lithium</b>					
Quilonum	Lithium	92	219,1	5.322.900 €	2.235.084 €
Hypnorex	Lithium	87	205,6	4.985.100 €	2.109.454 €
Summe Lithium		179			4.344.537 €
<b>Johanniskraut</b>					
Jarsin	Johanniskraut	221	293,5	7.662.800 €	5.769.945 €
Laif	Johanniskraut	180	220,5	7.885.800 €	6.437.388 €
Felis	Johanniskraut	146	212,9	4.965.500 €	3.405.181 €
Neuroplant	Johanniskraut	189	247,4	6.422 €	4.906 €
Texx	Johanniskraut	36	70,2	1.103.900 €	566.103 €
Summe Johanniskraut		772			16.183.522 €
Summe Antidepressiva		8011			361.753.342 €
<b>Psycholeptika</b>					
<b>Tranquilizer</b>		1571			<b>11.225.709 €</b>
Tavor	Lorazepam	260	1061,6	9.565.200 €	2.342.645 €
Lorazepam	Lorazepam	97	363,5	2.421.000 €	646.044 €
Lorazepam ratio	Lorazepam	35	175,5	1.138.500 €	227.051 €
Diazepam ratio	Diazepam	205	1134,7	2.049.600 €	370.290 €
Bromazanyl	Bromazepam	170	571	2.965.900 €	883.018 €
Normoc	Bromazepam	82	346,9	2.349.400 €	555.350 €
Adumbran	Oxazepam	45	372,3	1.926.600 €	232.869 €
Tafil	Alprazolam	89	225,5	3.106.300 €	1.225.990 €
Tranxilium	Nordazepam	69	262,6	3.934.800 €	1.033.896 €
Summe Tranquilizer		1052			7.517.152 €

## Anhang

<b>Antipsychotika</b>		892			<b>32.854.492 €</b>
Promethazin nrx	Promethacin	127	501	5.306.100 €	1.345.059 €
Atosil	Promethacin	74	509,4	4.818.100 €	699.920 €
Fluspi	Fluspirilen	123	204,1	3.099.200 €	1.867.720 €
Risperdal	Risperidon	74	1133,4	149.976.400 €	9.792.001 €
Zyprexa	Olanzapin	6	984,9	192.972.400 €	1.175.586 €
Summe Antipsychotika		404			14.880.286 €
<b>Hypnotika</b>		620			<b>8.346.249 €</b>
Sedariston		93	100,5	1.352.900 €	1.251.937 €
<b>Gesamtausgaben Depression</b>					<b>586.092.784 €</b>
<b>Gesamtausgaben Depression GKV</b>					<b>512.245.093 €</b>

Tabelle 17

**Soll-Kostenberechnung der Depression im Szenario  $\alpha$** 

Wirkstoffe	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten	Patienten	%	Kosten
<b>Antidepressiva</b>					
<b>NSMRI</b>				55,6	
Amitriptylin	0,65 €	237,25 €	589498	16,4	139.858.401 €
Amitriptylinoxid	0,52 €	188,19 €	50323	1,4	9.470.487 €
Clomipramin	1,21 €	441,65 €	301938	8,4	133.350.918 €
Doxepin	0,79 €	288,97 €	708117	19,7	204.624.779 €
Maprotilin	0,62 €	226,37 €	21567	0,6	4.882.186 €
Trimipramin	0,92 €	337,15 €	327100	9,1	110.281.760 €
<b>SSRI</b>				20,4	
Citalopram	1,18 €	431,83 €	402584	11,2	173.848.453 €
Fluoxetin	0,39 €	143,59 €	46729	1,3	6.709.792 €
Paroxetin	0,97 €	353,87 €	79079	2,2	27.983.488 €
Sertralin	1,59 €	580,02 €	204887	5,7	118.838.575 €
<b>Neue Noradrenalin und Serotonin-Rückaufn. Inhibitoren</b>				21,1	
Venlafaxin	2,38 €	870,31 €	280371	7,8	244.008.564 €
Mirtazapin	1,46 €	533,67 €	478069	13,3	255.129.143 €
<b>weitere</b>					
Lithium	0,32 €	116,80 €	104241	2,9	12.175.290 €
<b>Summe Antidepressiva</b>					<b>1.441.161.835 €</b>
<b>Neuroleptika</b>				7,5	
Promethacin	0,47 €	171,59 €	132997	3,7	22.820.404 €
Fluspirilen	0,38 €	137,35 €	82674	2,3	11.355.164 €
Risperidon	6,18 €	2.254,17 €	50323	1,4	113.436.446 €
Olanzapin	5,80 €	2.117,58 €	3595	0,1	7.611.656 €
<b>Tranquilizer</b>				8	
Lorazepam	0,34 €	122,86 €	125808	3,5	15.456.584 €
Diazepam	0,22 €	81,47 €	64701	1,8	5.271.061 €
Oxazepam	0,31 €	111,62 €	14378	0,4	1.604.829 €
Bromazepam	0,56 €	205,13 €	82674	2,3	16.958.815 €
<b>Gesamtkosten Depression</b>					<b>1.635.676.794 €</b>

Tabelle 18

**Soll-Kostenberechnung der Depression im Szenario  $\beta$  (innovativ)**

Wirkstoffe	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten	Patienten	%	Kosten
<b>Antidepressiva</b>					
<b>NSMRI</b>				20	
Amitriptylin	0,65 €	237,25 €	212076	5,9	50.314.912 €
Amitriptylinoxid	0,52 €	188,19 €	17973	0,5	3.382.317 €
Clomipramin	1,21 €	441,65 €	107835	3	47.625.328 €
Doxepin	0,79 €	288,97 €	251615	7	72.709.312 €
Maprotilin	0,62 €	226,37 €	7189	0,2	1.627.395 €
Trimipramin	0,92 €	337,15 €	122213	3,4	41.204.174 €
<b>SSRI</b>				40	
Citalopram	1,18 €	431,83 €	790790	22	341.488.032 €
Fluoxetin	0,39 €	143,59 €	89863	2,5	12.903.446 €
Paroxetin	0,97 €	353,87 €	154564	4,3	54.694.999 €
Sertralin	1,59 €	580,02 €	402584	11,2	233.507.376 €
<b>Neue Noradrenalin und Serotonin-Rückaufn. Inhibitoren</b>				40	
Venlafaxin		870,31 €	531986	14,8	462.990.608 €
Mirtazapin	1,46 €	533,67 €	905814	25,2	483.402.587 €
<b>weitere</b>					
Lithium	0,32 €	116,80 €	104241	2,9	12.175.290 €
<b>Summe Antidepressiva</b>					<b>1.818.025.777 €</b>
<b>Neuroleptika</b>				7,5	
Promethazin	0,47 €	171,59 €	132997	3,7	22.820.404 €
Fluspirilen	0,38 €	137,35 €	82674	2,3	11.355.164 €
Risperidon	6,18 €	2.254,17 €	50323	1,4	113.436.446 €
Olanzapin	5,80 €	2.117,58 €	3595	0,1	7.611.656 €
<b>Tranquilizer</b>				8	
Lorazepam	0,34 €	122,86 €	125808	3,5	15.456.584 €
Diazepam	0,22 €	81,47 €	64701	1,8	5.271.061 €
Oxazepam	0,31 €	111,62 €	14378	0,4	1.604.829 €
Bromazepam	0,56 €	205,13 €	82674	2,3	16.958.815 €
<b>Gesamtkosten Depression</b>					<b>2.012.540.735 €</b>

Tabelle 19

**Soll-Kosten der Depression im Szenario  $\gamma$  (konservativ)**

Wirkstoffe	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten	Patienten	%	Kosten
<b>Antidepressiva</b>					
<b>NSMRI</b>				55,6	
Amitriptylin	0,65 €	237,25 €	589498	16,4	139.858.401 €
Amitriptylinoxid	0,52 €	188,19 €	50323	1,4	9.470.487 €
Clomipramin	1,21 €	441,65 €	301938	8,4	133.350.918 €
Doxepin	0,79 €	288,97 €	708117	19,7	204.624.779 €
Maprotilin	0,62 €	226,37 €	21567	0,6	4.882.186 €
Trimipramin	0,92 €	337,15 €	327100	9,1	110.281.760 €
<b>SSRI</b>				18,9	
Citalopram	1,18 €	431,83 €	373828	10,4	161.430.706 €
Fluoxetin	0,39 €	143,59 €	43134	1,2	6.193.654 €
Paroxetin	0,97 €	353,87 €	71890	2	25.439.535 €
Sertralin	1,59 €	580,02 €	190509	5,3	110.499.026 €
<b>Neue Noradrenalin und Serotonin-Rückaufn. Inhibitoren</b>				19,6	
Venlafaxin	2,38 €	870,31 €	258804	7,2	225.238.674 €
Mirtazapin	1,46 €	533,67 €	445718	12,4	237.864.765 €
<b>weitere</b>					
Lithium	0,32 €	116,80 €	212076	5,9	24.770.418 €
<b>Summe Antidepressiva</b>					<b>1.393.905.309 €</b>
<b>Neuroleptika</b>				7,5	
Promethazin	0,47 €	171,59 €	132997	3,7	22.820.404 €
Fluspirilen	0,38 €	137,35 €	82674	2,3	11.355.164 €
Risperidon	6,18 €	2.254,17 €	50323	1,4	113.436.446 €
Olanzapin	5,80 €	2.117,58 €	3595	0,1	7.611.656 €
<b>Tranquilizer</b>				8	
Lorazepam	0,34 €	122,86 €	125808	3,5	15.456.584 €
Diazepam	0,22 €	81,47 €	64701	1,8	5.271.061 €
Oxazepam	0,31 €	111,62 €	14378	0,4	1.604.829 €
Bromazepam	0,56 €	205,13 €	82674	2,3	16.958.815 €
<b>Gesamtkosten Depression</b>					<b>1.588.420.267 €</b>

Tabelle 20

**Ist-Kosten der KHK 2003**

Arzneimittel	Wirkstoff	I20-25 Her- zerkr. I- schämisch in 1.000	Verord AVR in 1.000	Umsatz AVR	Umsatz der IMS- Verordnungen
<b>Nitrate</b>		8686			<b>193.567.801 €</b>
Isoket	Isosorbiddi- nitrat	1428	1687,7	37.431.500 €	31.671.613 €
Nitrolingual (Spray)	Glycerolnitrat	1286	1482,4	13.234.400 €	11.481.003 €
Pentalong	Pentaerythryl tetranitrat	1227	1325,3	39.204.500 €	36.296.628 €
ISDN ct	Isosorbiddinitra t	361	354,6	4.387.300 €	4.466.484 €
Corangin	Isosorbidmono nitrat	303	365,7	15.308.600 €	12.683.910 €
IS-5-Mono	Isosorbidmono nitrat	291	401,1	9.395.700 €	6.816.626 €
ISDN-Stada	Isosorbiddinitra t	273	348,5	8.336.000 €	6.530.066 €
ISDN ratio	Isosorbiddinitra t	241	418,7	5.685.900 €	3.272.754 €
MONO Mack	Isosorbidmono nitrat	237	230,9	12.247.800 €	12.571.367 €
Isomonit	Isosorbidmono nitrat	190	203,3	4.587.400 €	4.287.290 €
Summe		5837			130.077.741 €
<b>Koronarthapeutik a</b>		2447			<b>38.080.566 €</b>
Molsidomin ratio	Molsidomin	452	626,4	12.769.900 €	9.214.551 €
Corvaton	Molsidomin	433	482,7	103.615 €	92.947 €
Molsihexal	Molsidomin	425	518,3	1.051.700 €	862.382 €
Molsidomin ct	Molsidomin	265	294,1	5.856.000 €	5.276.573 €
Rocornal	Trapidil	213	195,2	11.344.200 €	12.378.661 €
Summe		1788		31.125.415 €	27.825.113 €
<b>Herzglycoside</b>		1544			<b>10.311.432 €</b>
Digitoxin	Digitoxin	330	1113,6	7.670.200 €	2.272.958 €
Digimerck	Digitoxin	323	1528,4	10.818.600 €	2.286.318 €
Novodigal	Digoxin	205	1712,2	9.778.600 €	1.170.782 €

## Anhang

Summe		858			5.730.058 €
<b>Thrombozytenagg.</b>		8198			<b>181.511.461 €</b>
Herz ASS	Acetylsalicylsäure	1859	3188,3	10.875.800 €	6.341.346 €
ASS-ratio	Acetylsalicylsäure	1302	3162,9	10.635.600 €	4.378.119 €
Aspirin	Acetylsalicylsäure	882	1552	10.738.200 €	6.102.508 €
ASS hex	Acetylsalicylsäure	741	1282,1	4.280.900 €	2.474.181 €
Godamed	Acetylsalicylsäure	551	1116,5	3.963.000 €	1.955.766 €
ASS ct	Acetylsalicylsäure	515	489	1.433.200 €	1.509.403 €
ASS Isis	Acetylsalicylsäure	429	487,3	1.195.200 €	1.052.208 €
Plavix	Clopidogrel	377	989,3	191.106.100 €	72.826.240 €
Iscover	Clopidogrel	322	846,8	166.187.100 €	63.193.489 €
ASS Stada	Acetylsalicylsäure	271	465,8	1.145.500 €	666.446 €
Summe		7249			160.499.705 €
<b>Antikoagulantien</b>		381			<b>7.217.287 €</b>
Marcumar	Phenprocoumon	224	2049,5	38.823.700 €	4.243.234 €
<b>Betablocker</b>		3418			<b>120.061.006 €</b>
Beloc	Metoprolol	654	3830,8	149.938.200 €	25.597.677 €
Concor	Bisoprolol	349	1660,9	33.227.900 €	6.982.080 €
Metoprolol ratio	Metoprolol	216	2446	44.632.000 €	3.941.338 €
Dilatrend	Cavediol	192	1234,4	83.848.100 €	13.041.830 €
Summe		1411			49.562.926 €
<b>Kalziumantagonisten</b>		3167			<b>105.886.496 €</b>
Isoptin	Verapamil	350	1019,1	19.554.100 €	6.715.666 €
Norvasc	Amlodipin	236	3576,6	195.149.700 €	12.876.847 €
Summe		586			19.592.512 €
<b>ACE-Hemmer</b>		1661	20910	656.012.659 €	<b>52.110.809 €</b>
Delix	Ramipril	290	2170	133.451.200 €	17.834.492 €
<b>ACE-Hemmer Kombi</b>		529	9533	519.464.719 €	<b>28.825.851 €</b>

## Anhang

<b>AT-II</b>		237	5585	538.689.510 €	<b>22.859.340 €</b>
<b>AT-II Kombi</b>		197	5702	581.193.733 €	<b>20.079.826 €</b>
<b>Diuretika</b>		1927			<b>91.428.872 €</b>
Torem	Torasemid	210	1330,5	63.127.200 €	9.963.707 €
<b>Lipidsenker</b>		532			<b>175.519.882 €</b>
Sortis	Atorvastatin	251	4142,8	515.500.000 €	31.232.620 €
Pravasin	Pravastatin	44	897	118.445.400 €	5.810.031 €
Simvastatin Generika	Simvastatin	185	399	298.526.000 €	138.414.311 €
Locol/Cranoc	Fluvastatin	44	96,2	104.858 €	47.960 €
Mevinacor	Lovastatin	8	17,3	32.351 €	14.960 €
Summe		532			175.519.882 €
Gesamtausgaben KHK					1.047.460.628 €
<b>Gesamtausgaben KHK GKV</b>					<b>915.480.589 €</b>

Tabelle 21

**Soll-Kosten der KHK Szenario 1**

Wirkstoff	Tagesthera- piekosten	Jahrethera- piekosten	Patienten	%	Gesamtkosten
<b>Betablocker</b>				95	493.487.611 €
Metoprolol	0,26 €	94,90 €	1685102	58,6	159.916.142 €
Bisoprolol	0,26 €	94,90 €	675766	23,5	64.130.193 €
Carvedilol	1,99 €	726,35 €	370952	12,9	269.441.276 €
<b>ACE-Hemmer</b>				43,2	160.608.874 €
Captopril	0,47 €	171,55 €	204168	7,1	35.024.952 €
Enalapril	0,38 €	138,70 €	500354	17,4	69.399.155 €
Lisinopril	0,29 €	105,85 €	57512	2	6.087.645 €
Quinalapril	0,48 €	175,20 €	74766	2,6	13.098.933 €
Ramipril	0,25 €	91,25 €	405460	14,1	36.998.189 €
<b>AT II-Antagonisten</b>				6,8	62.387.867 €
Candesartan	0,80 €	292,00 €	69014	2,4	20.152.205 €
Irbesartan	0,90 €	328,50 €	34507	1,2	11.335.615 €
Losartan	0,92 €	335,80 €	46010	1,6	15.450.024 €
Valsartan	0,92 €	335,80 €	46010	1,6	15.450.024 €
<b>Statine</b>				91	805.479.427 €
Atorvastatin	1,02 €	372,30 €	1357283	47,2	505.316.535 €
Pravastatin	1,23 €	448,95 €	235799	8,2	105.862.051 €
Simvastatin	0,52 €	189,80 €	1023714	35,6	194.300.841 €
<b>Thrombozytenaggrega- tionshemmer</b>				100	263.448.094 €
ASS	0,03 €	10,95 €	2588040	90	28.339.038 €
Clopidogrel	2,24 €	817,60 €	287560	10	235.109.056 €
<b>Nitrate</b>				86	274.237.920 €
ISDN	0,23 €	83,95 €	1164618	40,5	97.769.681 €
ISMN	0,23 €	83,95 €	514732	17,9	43.211.785 €
Molsidomin	0,46 €	167,90 €	793666	27,6	133.256.454 €
Glyceroltrinitrat		14,60 €	2473016	86	36.106.034 €
<b>Kalziumantagonisten</b>				8,5	31.435.340 €
Amlodipin	0,37 €	135,05 €	100646	3,5	13.592.242 €
Verapamil	0,34 €	124,10 €	143780	5	17.843.098 €
<b>Gesamtkosten KHK</b>					<b>2.127.191.168 €</b>

Tabelle 22

**Soll-Kosten der KHK Szenario 2**

Wirkstoff	Tagesthera- piekosten	Jahrethe- rapie- kosten	Patienten	%	Gesamtkosten
<b>Betablocker</b>				95	493.487.611 €
Metoprolol	0,26 €	94,90 €	1685102	58,6	159.916.142 €
Bisoprolol	0,26 €	94,90 €	675766	23,5	64.130.193 €
Carvedilol	1,99 €	726,35 €	370952	12,9	269.441.276 €
<b>ACE-Hemmer</b>				43,2	120.388.432 €
Captopril	0,47 €	171,55 €	34507	1,2	5.919.710 €
Enalapril	0,38 €	138,70 €	71890	2,5	9.971.143 €
Lisinopril	0,29 €	105,85 €	8627	0,3	913.147 €
Quinalapril	0,48 €	175,20 €	8627	0,3	1.511.415 €
Ramipril	0,25 €	91,25 €	1118608	38,9	102.073.017 €
<b>AT II-Antagonisten</b>				6,8	62.387.867 €
Candesartan	0,80 €	292,00 €	69014	2,4	20.152.205 €
Irbesartan	0,90 €	328,50 €	34507	1,2	11.335.615 €
Losartan	0,92 €	335,80 €	46010	1,6	15.450.024 €
Valsartan	0,92 €	335,80 €	46010	1,6	15.450.024 €
<b>Statine</b>				91	614.799.686 €
Atorvastatin	1,02 €	372,30 €	71890	2,5	26.764.647 €
Pravastatin	1,23 €	448,95 €	215670	7,5	96.825.047 €
Simvastatin	0,52 €	189,80 €	2588040	90	491.209.992 €
<b>Thrombozytenaggrega- tionshemmer</b>				100	54.998.726 €
ASS	0,03 €	10,95 €	2875600	100	31.487.820 €
Clopidogrel	2,24 €	817,60 €	28756	1	23.510.906 €
<b>Nitrate</b>				64,5	206.402.660 €
ISDN	0,23 €	83,95 €	862680	30	72.421.986 €
ISMN	0,23 €	83,95 €	388206	13,5	32.589.894 €
Molsidomin	0,46 €	167,90 €	603876	21	101.390.780 €
Glyceroltrinitrat		14,60 €	2473016	86	36.106.034 €
<b>Kalziumantagonisten</b>				8,5	31.435.340 €
Amlodipin	0,37 €	135,05 €	100646	3,5	13.592.242 €
Verapamil	0,34 €	124,10 €	143780	5	17.843.098 €
<b>Gesamtkosten KHK</b>					<b>1.620.006.355 €</b>

## 7.2 Verzeichnisse

### 7.2.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Bewertungstabelle neuer Arzneistoffe nach Fricke und Klaus
Tab. 2	objektive Kriterien zur Priorisierung
Tab. 3:	Recherche Quellen
Tab. 4:	Objektive Liste
Tab. 5:	Fragebogen
Tab. 6:	Wertung durch die AkdÄ-Mitglieder
Tab. 7:	Punktebewertung
Tab. 8:	Soll-Kostenberechnung der Behandlung des Tumorschmerzes im Szenario I
Tab. 9:	Soll-Kostenberechnung des Tumorschmerzes im Szenario II, 40%ige Morphingewichtung
Tab. 10:	60%ige Morphingewichtung
Tab. 11:	80%ige Morphingewichtung
Tab. 12:	Adjuvantien und Koanalgetika
Tab. 13	Ist-Kostenberechnung der Schizophrenie 2003
Tab. 14:	Soll-Kostenberechnung der Schizophrenie im Szenario A
Tab. 15:	Soll-Kostenberechnung der Schizophrenie im Szenario B
Tab. 16:	Ist-Kostenberechnung der Depression 2003
Tab. 17:	Soll-Kostenberechnung der Depression im Szenario $\alpha$
Tab. 18:	Soll-Kostenberechnung der Depression im Szenario $\beta$ (innovativ)
Tab. 19:	Soll-Kostenberechnung der Depression im Szenario $\gamma$ (konservativ)
Tab. 20:	Ist-Kosten der KHK 2003
Tab. 21:	Soll-Kosten der KHK im Szenario 1
Tab. 22:	Soll-Kosten der KHK im Szenario 2

### 7.2.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Ausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung in 2002 nach Bereichen
- Abb. 2: Einteilung der neuen Wirkstoffe der Jahre 1998–2002 nach Fricke und Klaus
- Abb. 3: Schematische Darstellung der Mehrbedarfsberechnung
- Abb. 4: Kostenentwicklung der Behandlung der Schizophrenie in Szenario A (Beibehaltung des Atypikaanteils des Jahres 2003) und B (Ausweitung des Atypikaanteils auf 90%) in Abhängigkeit von der Prävalenz
- Abb. 5: Kostenentwicklung der Behandlung der Depression in Abhängigkeit von der Prävalenz, Szenario alpha: Wirkstoffgewichtung des Jahres 2003, Szenario beta: innovative Wirkstoffgewichtung, Szenario gamma: konservative Wirkstoffgewichtung
- Abb. 6: WHO-Stufenplan der Schmerzbehandlung

### 7.2.3 Abkürzungsverzeichnis

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
AVR	Arzneiverordnungsreport
bzw.	beziehungsweise
DDD	definierte Tagesdosis
d. h.	dass heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease Management Program
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMG	GKV-Modernisierungsgesetz
ICD-10	International Classification of Diseases -10
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzerkrankung
KV	Kassenärztliche Vereinigung
NICE	National Institute of Clinical Excellence

NSMRI	nicht selektive Monoamin-Rückaufnahmehemmer
SNRI	Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer
SSRI	selektive Serotonin-Rückaufnahmehemmer
QALY	qualifizierte Lebensjahre
u. a.	unter anderem
VdEK	Verband der Ersatzkassen
VIP	Verordnungsindex für Pharmazeutika
z. B.	zum Beispiel

### 7.3 Anschreiben an die AkdÄ-Mitglieder

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Kontext einer Kostenstudie, welche die Kassenärztliche Bundesvereinigung zum finanziellen Mehrbedarf im Arzneimittelsektor durchführt, bitten wir Sie als Experten und Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft um Ihre Mithilfe.

Anhand einer Krankheitskostenanalyse soll bei ausgewählten Indikationen mit besonderer Beachtung innovativer Arzneimittel, leitliniengerechter Therapie sowie Unterversorgung der Mehrbedarf an Arzneimittelausgaben für das Jahr 2004 im ambulanten GKV-Bereich quantifiziert werden. In einem Priorisierungsprozess sollen Krankheitsbilder ermittelt werden, denen eine große individual- oder bevölkerungsmedizinische sowie wirtschaftliche Bedeutung zukommt.

Zunächst wurde der ICD-10-Katalog auf die wichtigsten Erkrankungen reduziert, die einer medikamentösen Behandlung zugänglich sind bzw. bei denen die medikamentöse Therapie die wesentliche, wenn nicht die einzige Therapieoption darstellt. Anschließend wurden Erkrankungen ausgeschlossen, deren Behandlung stationär bzw. in spezialisierten Zentren erfolgt, so dass die hieraus resultierenden Kosten nicht aus dem kassenärztlichen Arzneimittelbudget bestritten werden. Als Grundkriterien und Voraussetzung, auf die Priorisierungsliste zu kommen, wurden der Nachweis einer Unterversorgung bzw. die Existenz eines Arzneimittels mit positiver Klassifikation als innovatives Arzneimittel nach Fricke und Klaus bestimmt. Weitere Zusatzkriterien bezogen epidemiologische, ökonomische sowie ethische Gesichtspunkte ein.

Als nächsten Schritt bitten wir nun alle Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, den beiliegenden Fragebogen auszufüllen. Anschließend erfolgt die eigentliche Kostenberechnung. Bitte berücksichtigen Sie bei der Bewertung der verschiedenen Indikationen deren Bedeutung für die gesamte Ärzteschaft, nicht nur für Ihr jeweiliges Fachgebiet und schicken Sie den Bogen bis zum **16. April 2004** an die Fax-Nr ...

Die Auswertung des Fragebogens erfolgt selbstverständlich anonym.

Ich bedanke mich recht herzlich für Ihre Mithilfe und verbleibe mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. H. Berthold

## 8 Literaturverzeichnis

---

<sup>1</sup> Smith R: Plädoyer für eine offene Rationierungsdebatte. Dtsch Ärztebl 1998, 95: A2453-2458.

<sup>2</sup> Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung: Monatsstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung über Mitglieder, Beitragssätze und Kranke. Mai 2003.

<sup>3</sup> Schwabe U, Paffrath D. (Eds.): Arzneiverordnungs-Report 2002. Berlin: Springer-Verlag 2003.

<sup>4</sup> Statistisches Bundesamt: Gesundheit. Ausgaben und Personal 2002. Wiesbaden: 2004.

<sup>5</sup> Schwabe U, Paffrath D. (Eds.): Arzneiverordnungs-Report 2003. Berlin: Springer-Verlag 2004.

<sup>6</sup> Wille E, Erbsland M, Ulbrich V: Zur Berechnung einer Innovationskomponente auf dem Arzneimittelmarkt 1995-2002. Gutachten im Auftrag von GlaxoSchmithKline GmbH & Co KG. Mannheim: Juli 2003.

<sup>7</sup> Fricke U, Klaus W: Neue Arzneimittel, Fakten und Bewertungen von 1998-2001 zugelassenen Arzneimitteln, Band 13. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2003.

<sup>8</sup> Mock H: Die neuen Arzneistoffe der Jahre 1997/98/99: Eigenschaften, therapeutischer Einsatz. Eine wertende Übersicht. Eschborn: Govi-Verlag 2001.

<sup>9</sup> Glaeske G, Graf von Stillfried D: Vorraussetzungen für die Erstattung innovativer Arzneimittel durch die GKV. Die Ersatzkasse 1995; 12: 481-487.

<sup>10</sup> Kiewel A, Rostalski B: Deutschland. In: Klaubner J, Schröder H, Selke GW: Innovation im Arzneimittelmarkt. Berlin: Springer-Verlag 2000.

<sup>11</sup> [http://www.kv-rheinhessen.de/pub/Verordnungsrundschreiben\\_3\\_2002.pdf](http://www.kv-rheinhessen.de/pub/Verordnungsrundschreiben_3_2002.pdf).

<sup>12</sup> Erbsland M, Ulbrich V, Wille E: Die Messung der Innovationskomponente im Arzneimittelmarkt. Gutachten für den Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Mannheim: 1998.

<sup>13</sup> Schöffski O: Diffusion of medicines in Europe. September 2002. [www.gm.wiso.uni-erlangen.de](http://www.gm.wiso.uni-erlangen.de)

<sup>14</sup> Kassenärztliche Bundesvereinigung: Kontext 21. Arzneitherapie in Deutschland – Bedarf und Realität. Köln: März 2003.

<sup>15</sup> Zentrale Ethikkommission: Prioritäten in der medizinischen Versorgung im System der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): Müssen und können wir uns entscheiden? Dtsch Ärztebl 2000; 97: A1017-1023.

<sup>16</sup> Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen: Sondergutachten 1997: Gesundheitswesen in Deutschland. Kostenfaktor und Zukunftsbranche. Band II: Fortschritt und Wachstumsmärkte, Finanzierung und Vergütung. Baden-Baden: Nomos-Verlag 1997.

<sup>17</sup> [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)

<sup>18</sup> [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)

<sup>19</sup> [www.dimdi.de/de/hta/methoden/prozess/index.htm](http://www.dimdi.de/de/hta/methoden/prozess/index.htm)

<sup>20</sup> Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen: Gutachten 2000/2001- Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band III Über-, Unter- und Fehlversorgung. Baden-Baden: Nomos-Verlag 2002.

<sup>21</sup> [http://pharmacos.eudra.org/F2/orphanmp/doc/141\\_2000/141\\_2000\\_de.pdf](http://pharmacos.eudra.org/F2/orphanmp/doc/141_2000/141_2000_de.pdf).

<sup>24</sup> IMS Health GmbH. Institut für Medizinische Statistik: VIP. Verschreibungsindex für Pharmazeutika Deutschland. Statistik über Therapie und Diagnosen niedergelassener Ärzte. 1. - 4. Quartal 2003. Frankfurt: 2004.

<sup>25</sup> Munziger H, Horstkotte E, Hoffmann W: Opioidanalgetika in der Behandlung ambulanter Tumorpatienten 1993 und 1996. Ergebnisse einer bevölkerungsbezogenen Untersuchung. Schmerz 2001; 15: 26-32.

<sup>26</sup> Zenz M, Jurna I (Eds.): Lehrbuch der Schmerztherapie. 2. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl. Ges. 2001.

<sup>27</sup> Bonica JJ: Treatment of Cancer Pain. Current Status and Future Needs. In.: Fiedls HL, Dubner R, Cervero F (Eds.): Advances in Pain Research and Therapy. Vol. 9. Proceedings of the Fourth World Congress on Pain. New York: Raven Press 1985; 589.

<sup>28</sup> Schrug A, Zech D, Dörr U: Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. J Pain Symptom Manage 1990; 5: 27-32.

<sup>29</sup> Zech D, Schug A, Horsch M: Therapiekompodium Tumorschmerz. Erlangen: Perimed 1988.

<sup>30</sup> Heidemann E: Tumorpatienten in Deutschland: Was wissen wir über Schmerzprävalenzen. Schmerz 1999; 93: 249-252.

<sup>31</sup> Weber M, Huber C: Documentation of severe pain, opioid doses and opioid-related side effects in outpatients with cancer: A retrospective study. J Pain Symptom Manage 1999; 17 (1): 49-54.

- <sup>32</sup> Zenz M, Zenz T, Tryba M, Stumpf M: Severe undertreatment of cancer pain: a three year survey of the German situation. J Pain Symptom manage 1995; 10: 187-191.
- <sup>33</sup> Stumpf M, Zenz M, Willweber-Stumpf A: Analyse der Therapie chronischer Schmerzen. Anästhesist 1993; 42: 169-174.
- <sup>34</sup> Sabatowski R: Vortrag auf dem Jahreskongress der Gesellschaft zum Studium des Schmerzes 2003.
- <sup>35</sup> Sabatowski R, Ihle P, Schubert I, Elsner F, Radbruch L: Zur Verordnungsweise von Opioiden: Eine Untersuchung auf der Basis einer regionalen Versichertenstichprobe. Schmerz 2003; Suppl 1: 69.
- <sup>37</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Arzneiverordnung in der Praxis. Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 2.Aufl. Köln: Ärzte-Verlag 2000.
- <sup>38</sup> [http://mednet3.who.int/eml/disease\\_factsheet.asp?diseaseid=278](http://mednet3.who.int/eml/disease_factsheet.asp?diseaseid=278)
- <sup>39</sup> Ground S, Zech D, Diefenbach C, Bischoff A: Prevalence and pattern of Symptoms in Patients with Cancer Pain: A prospective Evaluation of 1635 Cancer Patients Referred to a Pain Clinic. J Pain Symptom Manage 1994; 9: 372-382.
- <sup>40</sup> Ground S, Zech D, Meuser T, Radbruch L, Kasper M, Lehmann KA: Prävalenz und Charakteristik neuropathischer Schmerzen bei malignen Erkrankungen. Schmerz 1992, 6: 99-104.
- <sup>41</sup> Statistisches Bundesamt (Eds.): Gesundheitsbericht für Deutschland. Stuttgart: Verlag Metzler-Poeschel 1998.

<sup>42</sup> Bestehorn M, Tischer B, Glaser P, Mast O, Schmidt D: Repräsentative Studie zur Verteilung schizophrener Patienten auf medizinische Versorgungseinrichtungen in Deutschland. Fortschritte Neurologische Psychiatrie 1999; 67: 487-492.

<sup>43</sup> Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Eds.): Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1. Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopf-Verlag 1998.

<sup>44</sup> Clade H: Versorgungsforschung: Fallbeispiel Schizophrenie- Hohe soziale Kosten. Dtsch Ärztebl 2003; 100: A353.

<sup>45</sup> Tollefson GD, Beasley CM, Tamura RN, Tran PV, Potvin JH: Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of drug treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapin or haloperidol. Am J Psychiatry 1997; 154: 1248-1254.

<sup>46</sup> Fleischhacker WW, Meise U, Günther V, Kurz M: Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. Acta Psychiatr Scand 1994; 89 Suppl. 382: 11-15.

<sup>47</sup> Weiden PJ, Olfson M: Cost of relapse in Schizophrenia. Schizophr Bull 1995; 21: 419-429.

<sup>48</sup> Schnabel R, Clouth J: Kosten der Frühverrentung am Beispiel der Schizophrenie. Gesundheitsökonom Qualmanag 2002; 7: 381-388.

<sup>49</sup> Statistisches Bundesamt (Eds.): Krankheitskosten 2002. Wiesbaden: 2004: 38-39.

<sup>50</sup> National Institute for Clinical Excellence: Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. December 2002.

<sup>51</sup> American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Second Edition. February 2004

<sup>52</sup> MIDAS: IMS Datenbank. MAT Wert. 2. Quartal 2003.

<sup>53</sup> Bundesministerium für Forschung und Bildung: Depression- Wege aus der Schwermut. Forscher bringen Licht in die Lebensfinsternis. BMBF Publik , Bonn: 2001.

<sup>54</sup> Lepine JP, Gaspar M, Mendlewicz J, Tylee A: Depression in the community: The first pan-european study DEPRES (Depression Research in European society). Int Clin Psychopharmacol 1997; 12: 19-29.

<sup>55</sup> Wolfersdorf M, Ruppe A, Keller F, König F: Chronifizierung bei depressiven Erkrankungen und psychosoziale Faktoren. In: Bauer M, Berghöfer A (Eds.): Therapieresistente Depressionen. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 1997: 37-46.

<sup>56</sup> Kühn KU, Quednow BB, Barkov K, Heun R, Linden M, Maier W: Chronifizierung und psychosoziale Behinderung durch depressive Erkrankungen bei Patienten in der Allgemeinarztpraxis im Einjahresverlauf. Nervenarzt 2002; 73: 644-650.

<sup>57</sup> Harris EC, Barraclough B: Excess mortality of mental disorder. Br J Psychiatry 1998; 173: 11-53.

<sup>58</sup> Tsuang MT, Rush AJ: Excess mortality in schizophrenia and affective disorders. Do suicides and accidental deaths solely account for this excess? Arch Gen Psychiatry 1978; 35: 1181-1185.

<sup>59</sup> Murray CJ, Lopez AD: Global and regional descriptive epidemiology of disability: incidence, prevalence, health expectancies and years lived with disability. The global burden of disease. Harvard: Harvard University Press 1997; 201-246.

<sup>60</sup> Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitssystemforschung: GEK-Gesundheitsreport 2001. Hannover: 2001.

- <sup>61</sup> Menke R, Schneider F, Härter M, Salize HJ, Berger M, Gaebel W: Kostenoptimierung ambulanter Depressionsbehandlung. In: Härter M, Schneider F, Gaebel W, Berger M: Versorgungsleitlinien für depressive Störungen in der ambulanten Praxis. Z ärztl Fortbild Qualitätssich 2003; 97 (Suppl. IV): 74-79.
- <sup>62</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Arzneiverordnung in der Praxis. Sonderheft 8. Empfehlungen zur Therapie der Depression. 2.Aufl. Köln: Ärzte-Verlag 1997.
- <sup>63</sup> Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kessler KS: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 8-19.
- <sup>64</sup> Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC, Zaudig M: Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1992; 241: 247-258.
- <sup>65</sup> Wittchen HU, Müller N, Pfister H et al: Affektive, somatoforme und Angststörungen in Deutschland- Erste Ergebnisse des bundesweiten Zusatzssurveys „Psychische Störungen“. Gesundheitswesen 1999; 61 Suppl. 2: 216-222.
- <sup>66</sup> Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, Höfler M, Hoyer J: Generalised anxiety and depression in primary care: Prevalence, recognition and management. J Clin Psychiat 2002; 63 Suppl. 8: 24-34.
- <sup>67</sup> Boersma E, Keil U, De Braquer D, De Braquer G, Pyörälä K, Poldermans D, Lepprotti C, Pilotti L, de Swart E, Deckers JW, Heidrich J, Sans S, Kotsewa K, Wood D, Ambrosio GB: Blood pressure is insufficiently controlled in European patients with established coronary heart disease. J Hypertens 2003; 10: 1831-1840.
- <sup>68</sup> Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Fihn SD, Fraker TD, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV:

ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina- summary article: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 159-168.

<sup>69</sup> Scholz H: Koronarmittel In: Schwabe U, Paffrat D (Eds.). Arzneiverordnungs-Report 2003. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 2003.

<sup>70</sup> Wiesner G, Grimm J, Bittner E: Zum Herzinfarktgeschehen in der Bundesrepublik Deutschland, Prävalenz, Inzidenz, Ost-West-Vergleich. Gesundheitswesen 1999; 61: 72-78.

<sup>71</sup> Statistisches Bundesamt: Bevölkerung nach Alter, Geschlecht, Familienstand und Nationalität. Genesis-Online: 2004.

<sup>72</sup> Kreuter H, Klaes L, Löffmeister H: Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen. In: Badura B, Hurrelmann K, Krämer A, Laaser U (Eds.). Ergebnisse und Konsequenzen der deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie. Weinheim-München: Juventa 1995.

<sup>73</sup> Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Döring A, Stieber J, Löwel H: Classical risk factors and their impact on incident fatal and non-fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. Eur Heart J 1998; 19: 1197-1207.

<sup>74</sup> Chambless L, Keil U, Dobson A, Mähönen M, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Löwel H, Tunstall-Pedoe H: For the WHO MONICA Project. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA project 1985-1990. Circulation 1997; 96: 3849-3859.

<sup>75</sup> Heidrich J, Liese AD, Kalic M, Winter-Enbergs A, Wellmann J, Roeder N, Kerber S, Breithardt G, Scheld HH, Kleine-Katthöfer P: Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit. Ergebnis der EuroASPIREI- und II-Studien in der Region Münster. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 667-672.

<sup>76</sup> EUROASPIRE II Study Group: Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 Countries. Principal results from EUROASPIRE II euro heart survey program. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-572.

<sup>77</sup> Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of Cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1349-1357.

<sup>78</sup> The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.

<sup>79</sup><sup>9</sup> Plehn JF, Davies BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moyé LA, Piller LB, Rutherford J, Simpson LM, Braunwald E: Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 1999; 9: 216-223.

<sup>80</sup> Völler H, Klein G, Gohlke H, Dovifat C, Binting S, Müller-Nordhorn J, Willich SN: For the PIN Study Group: Sekundärprävention Koronarkranker nach stationärer Rehabilitation, *Dtsch med Wochenschr* 2000; 125 (48): 1457-1461.

<sup>81</sup> Ruof J, Klein G, März W, Wollschläger H, Neiss A, Wehling M: Lipid-lowering medication for secondary prevention of coronary heart disease in a German outpatient population: The gap between treatment guidelines and real life treatment patterns. *Preventive medicine* 2002; 35(1): 48-53.

<sup>82</sup> Lewin Group: Value of medicines review database. Study for the pharmaceutical partners for better healthcare. March 1999.

<sup>83</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneiverordnung in der Praxis. Koronare Herzkrankheit. 1.Aufl. Köln: Ärzte-Verlag 2004.

- <sup>84</sup> Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ: Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-235.
- <sup>85</sup> Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcome prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- <sup>86</sup> Israili Z, Hall W: Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Annals of Internal Medicine* 1992; 117: 234-242.
- <sup>87</sup> Fricke und Pirk GmbH: "Defizite in der Arzneimittelversorgung in Deutschland" Gutachten für den VFA - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Nürnberg: 2004.
- <sup>88</sup> The Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without st-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
- <sup>89</sup> Sacks FM, Pfeffer MA, Moyé LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
- <sup>90</sup> Neufeld EF, Muenzer J: The mucopolysaccharidoses. In: Sciver JR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds.) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8<sup>th</sup> ed. Vol. III. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division 2001; 3421-3452.
- <sup>91</sup> McKusick VA (Ed.): *Heritable Disorders of connective tissue*. St. Louis: C.V. Mosby 1972: 521-586.

- <sup>92</sup> Scott HS, Bunge S, Gal A: Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat* 1995; 6: 288-302.
- <sup>93</sup> Roubicek M, Gehler J, Spranger J: The clinical spectrum of  $\alpha$ -L-iduronidase deficiency. *Am J Med Genet* 1985; 20: 471-481.
- <sup>94</sup> Dietel M, Dudenhausen J, Suttrop N (Eds.): *Harrisons Innere Medizin*. 15. Aufl. Berlin: ABW-Wissenschaftsverlag 2003: 2480-2481.
- <sup>95</sup> Souillet G, Guffon N, Maire I, Pujol M, Taylor P, Sevin F, Bleyzac N, Mulier C, Durin A, Kebaili K, Galambrun C, Bertrand J, Froissard R, Dorche C, Gebuhrer L, Garin C, Berard J, Guibaud P: Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(12): 1105-1117.
- <sup>96</sup> Whitley CB, Belani KG, Chang PN, Summers CG, Blazar BR, Tsai MY, Latchaw RE, Ramsay NK, Kersey JH: Long-term outcome of Hurler-syndrome following bone marrow transplantation. *Am J Med Genet* 1993; 46: 209-218.
- <sup>97</sup> EMEA (2003) CPMP 0855/03.
- <sup>98</sup> Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, Izykowski B, Phillips J, Doroshov R, Walot I, Hoft R, Neufeld EF: Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344: 182-188.
- <sup>99</sup> Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Swiedler SJ, Kakkis ED, Braakman T, Chadbourne E, Walton-Bowen K, Cox GF: Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase (Laronidase). *J Pediatr* 2004; 144(5): 581-588.

<sup>100</sup> Kakkis ED, McEntee MF, Schmidtchen A, Neufeldt EF, Ward DA, Gompf RE, Kania S, Bedolla C, Chien SL, Shull RM: Long-term and high dose trials of enzyme replacement therapy in the canine model of mucopolysaccharidosis I. *Biochem Mol Med* 1996; 58: 156-157.

<sup>101</sup> Shull RM, Kakkis ED, McEntee MF, Kania SA, Jonas AJ, Neufeld EF: Enzyme replacement in a canine model of Hurler syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12937-12941.

<sup>102</sup> Colavita N, Orazi C, Fileni A, Leone PC, Ricci R, Segni G: A further contribution to the knowledge of mucopolysaccharidosis I H/S compound: presentation of two cases and review of the literature. *Australas Radiol* 1986; 30: 142-149.

<sup>103</sup> Lasek R, Müller-Oerlinghausen B: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Ein Instrument zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 1997; 91 (4) 375-383.

<sup>104</sup> Zenz M, Jurna I (Eds.): *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH 1993; 335.

<sup>105</sup> Pressestelle der deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes: Schmerztherapie: Gangbare Wege aus dem Versorgungsdefizit. Schmerztherapeuten informieren Parlamentarier. *Presseinfo* Nr. 6/2004. Berlin: Juni 2004.

<sup>106</sup> INCB 2004

<sup>107</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: *Arzneiverordnung in der Praxis. Kreuzschmerzen*. Köln: Ärzte-Verlag. 2. Aufl. 2000.

<sup>108</sup> Ventafridda V, De Conno F, Panerai AE, Maresca V, Monza GC, Ripamonti C: Non-steroidal antiinflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: Double-blind, within patient study comparing nine drugs. *J Int Med Res* 1990; 18: 21-29.

<sup>109</sup> Björkmann R, Ullmann A, Hedner J: Morphine-sparing effect of diclophenac in cancer pain. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 1-5.

<sup>110</sup> Ensink FBM, Bautz MT, Voss MC, Görlitz A, Hanekop GG: Palliativmedizinische Betreuung von Tumorschmerzpatienten in Niedersachsen. Indikatoren der Strukturqualität. *Schmerz* 2002; 16: 255-262.

<sup>111</sup> Diemer W: Palliative-Care-Teams vernetzen die Versorgung fortgeschrittener Tumorpatienten in Deutschland. *Forum Deutsch Krebsgesell* 2002; 17: 40-44.

<sup>112</sup> Radbruch L, Sonntag B, Elsner F, Loick G, Kienke P, Schmeisser N, Sabatowski R: Defizite in der Therapie chronischer Schmerzen (Teil 2): Möglichkeiten zur Verbesserung durch das Schmerztherapeutische ambulante Netzwerk (STAN). *Zeitschr Arztl Fortbil Qualitätssich* 2000; 94: 495-500.

<sup>113</sup> Weber M, Jage J: Tumorschmerz und Palliativmedizin. Konzepte und Ergebnisse eines Projekts am Tumorzentrum Rheinland-Pfalz 1995-2001. *Schmerz* 2003; 17: 350-358.

<sup>114</sup> Tollefson GD, Beasley CM, Tamura RN, Tran PV, Potvin JH: Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of drug treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapin or haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997, 154: 1248-1254.

<sup>115</sup> Fleischhacker WW, Meise U, Günther V, Kurz M: Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1994, 89 Suppl. 382: 11-15.

<sup>116</sup> Weiden PJ, Olfson M: Cost of relapse in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21: 419-429.

<sup>117</sup> Kissling W, Bäuml J, Pitschel-Walz G: Psychoedukation und Compliance bei der Schizophreniebehandlung. *Münch. Med. Wschr.* 1995; 49 (137): 801-805.

<sup>118</sup> <http://www.nice.org.uk/article.asp?a=23933>.

<sup>119</sup> Bundesausschuss Ärzte-Krankenkassen: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittelrichtlinien. Atypische Neuroleptika. Dtsch Ärztebl 2002; 46: A3133.

<sup>120</sup> Clade H: Versorgungsforschung: Fallbeispiel Schizophrenie- Hohe soziale Kosten . Dtsch Ärztebl 2003; PP 2: 353.

<sup>121</sup> Deckert C, Höffler J, Kortmann J, Linden M, Roth GD, Struck M, Clouth J, Czekała J, Spannheimer A, Wieseler B, Schlereth T: Kostenanalyse der Schizophrenie-Behandlung in Deutschland – Vergleich von Olanzapin, Risperidon und Haloperidol mit Hilfe eines klinischen Entscheidungsmodells. Gesundh ökon Qual manag 2001; 6: 161-166.

<sup>122</sup> Kissling. W, Höffler J, Seemann U, Müller P, Rüter E, Trenckmann U, Uber A, Graf von der Schulenburg JM, Glaser P, Glaser T, Mast O, Schmitd D: Die direkten und indirekten Kosten der Schizophrenie. Fortschr. Neurol. Psychia. 1999; 67: 29-36.

<sup>123</sup> Thornicroft G, Tansella M, Becker T, Knapp M, Leese M, Schene A, Vasquez-Barquero JL: The personal impact of schizophrenia in europe. Schizophrenia Research 2004; 69: 125-132.

<sup>124</sup> Kilian R, Matschinger H, Angermeyer MC: Longitudinal Analysis of factors influencing direct costs of schizophrenia treatment. Gesundheitswesen 2003; 65(3): 173-180.

<sup>125</sup> Soumerai SB, McLaughlin TJ, Ross-Degnan D, Casteris CS, Bollini P: Effects of a limit on Medicaid drug-reimbursement benefits on the use of psychotropic agents and acute mental health services by patients with schizophrenia. N Engl J Med 1994; 331: 650-655.

<sup>126</sup> Fortney J, Rost K, Zhang M, Pyne J: The relationship between quality and outcomes in routine depression care. Psychiatric Services 2001; 52: 56-62.

<sup>127</sup> Hirschfeld RMA, Keller MB, Panico S, Arons BS, Barlow D, Davidoff F, Endicott J, Froom J, Goldstein m, Gorman JM; Marek RG, Maurer TA, Meyer R, Phillips K, Ross J, Schwenk TL, Schafstein SS, Thase ME, Wyatt RJ: The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. JAMA 1997; 4: 3333-3405.

<sup>128</sup> Lepine J-P, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A: Depression in the community: the first pan-european study DEPRES ( Depression Reseach in European Society). Int Clin Psychopharmacol 1997; 12: 19-29.

<sup>129</sup> Laux G: Pharmaökonomie von Antidepressiva und Antipsychotika. Psychiat Prax 2003; 30, Suppl. 2: 90-93.

<sup>130</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Arzneiverordnung in der Praxis. Depression. Köln: Ärzte-Verlag. 2. Auflage in Vorbereitung.

<sup>131</sup> Alvarez WJ, Pickworth K: Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: a review of literature. Pharmacother 2003; 23: 754-771.

<sup>132</sup> Braun M, Strasser RH: Trizyklische Antidepressiva und kongestive Kardiomyopathie. Internist 1997; 38: 1236-1238.

<sup>133</sup> Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L, Norgard B, Sorensen HT, Olsen JH: Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2003; 163: 59-64.

<sup>134</sup> Donovan S, Clayton A, Beeharry M, Jones S, Kirk C, Waters K, Gardner D, Faulding J, Madeley R: Deliberate self-harm and antidepressant drugs. Investigation of a possible link. Br J Psychiatry 2000; 177: 551-556.

<sup>135</sup> Hegerl U: telefonische Auskunft am 19.08.2004.

<sup>136</sup> Healy D: Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychother Psychosom* 2003; 72: 71-79.

<sup>137</sup> Oeljeschläger B, Müller-Oerlinghausen B. Wege zur Optimierung der individuellen antidepressiven Therapie. *Dtsch Ärztebl* 2004; 101: A1337-1340.

<sup>138</sup> Wittchen HU, Pittrow D: Prevalence, recognition and management of depression in primary care in germany: the Depression 2000 study. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 2002; 17: 1-11.

<sup>139</sup> Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ, Scott CP, Rodriguez E, Imber SD, Perel J, Lave J, Houck PR, Coulehan JL: Treating major depression in primary care practice. Eight-month clinical outcomes. *Arch Gen Psychiat* 1996; 53: 913-919.

<sup>140</sup> Gaeel W, Zäske H, Baumann A: Psychisch Kranke. Stigma erschwert Behandlung und Integration. *Dtsch Ärztebl* 2004; 101 (48): B2756-2758.

<sup>141</sup> <http://www.kompetenznetz-depression.de>

<sup>142</sup> Menke R, Schneider F, Härter M: Kostenoptimierung ambulanter Depressionsbehandlung. *Z Arzt Fortbild Quallsich* 2003, 97 Suppl. IV: 74-79.

<sup>143</sup> Dietz R, Rauch B: Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzkrankheit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol* 2003; 92: 501-521.

<sup>144</sup> National Institute for Clinical Excellence: Clinical guideline A: Prophylaxis for patients who have experienced a myocardial infarction. London: 2001.

<sup>145</sup> AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. *Circulation* 2001; 104: 1577-1579.

<sup>146</sup> Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.

<sup>147</sup> De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Manger Cats V, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice . *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.

<sup>148</sup> Assmann G, Cullen P, Schulte H: Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-315.

<sup>149</sup> Kreuzer J, Kübler W: Sekundärprävention nach Herzinfarkt. *Internist* 2001; 42: 713-719.

<sup>150</sup> Lauterbach KW: Versorgungsmängel bei Infarktpatienten aus medizinischer und ökonomischer Sicht: Bedeutung von Leitlinien. Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie an der Universität Köln. Köln: Dezember 1998.

<sup>151</sup> Olsen G, Levin LA, Rehnquist N: Economic consequences of postinfarction prophylaxis with beta blockers: cost effectiveness of metoprolol. *BMJ* 1987; 316: 838-842.

<sup>152</sup> Klever-Deichert G, Hinzpeter B, Hunsche E, Lauterbach KW: Kosten koronarer Herzkrankheiten über die verbleibende Lebenszeit von KHK-Fällen- Eine Analyse des aktuellen Bestandes an KHK-Fällen in Deutschland aus gesellschaftlicher Perspektive. *Z Kardiol* 1999; 88: 991-1000.

<sup>153</sup> EUROASPIRE I and II Study Group: Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001; 357: 995-1001.