



Einführung in die Arzneimittel- verbrauchsforchung



Autorisierte deutsche Übersetzung der Publikation
Introduction to Drug Utilization Research

World Health Organization



Wissenschaftliches Institut der AOK

WIdO



Einführung in die Arzneimittel- verbrauchsforchung

Autorisierte deutsche Übersetzung der Publikation
Introduction to Drug Utilization Research

World Health Organization



Wissenschaftliches Institut der AOK

WIdO

Impressum der deutschen Auflage

Die vorliegende Publikation ist ein Beitrag des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) und keine Meinungsäußerung des AOK-Bundesverbandes.

Einführung in die Arzneimittelverbrauchsforchung

Bonn, im Februar 2004

ISBN 3-922093-34-5

Herausgeber:

WIdO Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)
Kortrijker Straße 1
53177 Bonn



Autorisierte deutsche Übersetzung der Publikation
"Introduction to Drug Utilization Research"
der World Health Organization 2003

Der Generaldirektor der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat dem Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) die Rechte für die Übersetzung ins Deutsche und für die Herausgabe einer deutschen Ausgabe übertragen. Das WIdO ist für den Inhalt der deutschen Ausgabe allein verantwortlich.

Übersetzung: Susanne Sollmann, WIdO

Redaktion: Katrin Nink, WIdO
Helmut Schröder, WIdO
Dr. Anette Zawinell, WIdO

Verlag: KomPart Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, Bonn / Bad Homburg

Titelgestaltung
und Graphik: Fanny Hagel, Köln

Satz und Druck: Medienhaus Plump GmbH, Rheinbreitbach

Nachdruck, Wiedergabe, Vervielfältigung und Verbreitung gleich welcher Art, auch von Teilen des Werkes, bedürfen der ausdrücklichen Genehmigung des Herausgebers.

Impressum der englischen Auflage

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Introduction to Drug Utilization Research / WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services.

1. Drug utilization 2. Research 3. Manuals I. WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology II. WHO Collaborating Centre for Drug

Statistics Methodology III. WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services

ISBN 92 4 156234 X (NLM classification: WB 330)

© World Health Organization 2003

All rights reserved. Publications of the World Health Organization can be obtained from Marketing and Dissemination, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel: +41 22 791 2476; fax: +41 22 791 4857; email: bookorders@who.int). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications – whether for sale or for noncommercial distribution – should be addressed to Publications, at the above address (fax: +41 22 791 4806; email: permissions@who.int).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

The World Health Organization does not warrant that the information contained in this publication is complete and correct and shall not be liable for any damages incurred as a result of its use.

Printed in Oslo, Norway, 2003

Global denken – lokal handeln

Auf die Frage, wer welches Arzneimittel zu welchen Kosten wann für wen verordnet hat, erntete man in Deutschland bis 1980 als Antwort nur ein Schulterzucken. Zwar wussten Krankenkassen, Ärzte und Apotheker, dass die pharmazeutische Industrie hierüber Informationen besaß und ihren Außendienst mit den Pharmaberatern damit steuerte, sie selbst hatten jedoch bis dahin kein geeignetes Instrumentarium, um für Transparenz zu sorgen.

Doch in den letzten 20 Jahren machte die Arzneimittelverbrauchsforschung in Deutschland große Fortschritte und Deutschland zählt heute in Europa zu den Ländern, die über die größte Transparenz im Arzneimittelmarkt verfügen. Lässt man die letzten Jahrzehnte Revue passieren, sind insbesondere folgende Meilensteine der deutschen Arzneimittelverbrauchsforschung zu benennen:

■ **GKV-Arzneimittelindex sorgt für Markttransparenz**

Im Jahre 1980 startete der GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO), der von den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherung, der Ärzte- und der Apothekerschaft finanziert wird, mit dem Ziel, zu einer „Verbesserung der Transparenz auf dem Arzneimittelmarkt zur Sicherstellung einer therapie- und bedarfsgerechten sowie wirtschaftlichen Arzneiversorgung beizutragen.“ Grundlage war anfangs eine repräsentative Stichprobe und ab dem Jahr 2001 eine Vollerhebung von allen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ausgestellten Arzneimittelrezepten. Gleichzeitig ist eine Arzneimittelklassifikationsdatenbank entstanden, die inzwischen mehr als 135.000 verschiedene Fertig-arzneimittel mit den unterschiedlichsten Informationen zu diesen Produkten beinhaltet (http://www.wido.de/Arzneimittel/gkv_ai/index.html). Durch die Zusammenführung von Rezept- und Klassifikationsdaten können Arzneimittelverbrauchsstudien nach einzelnen Marktsegmenten (Nink und Schröder 2004 a), nach der Facharztgruppe des verordnenden Arztes (Nink und Schröder 2004 b) oder nach Alters- und Geschlechtsgruppen der Patienten (Nink und Schröder 2004 c) durchgeführt werden.

■ **Arzneiverordnungs-Report beschreibt den deutschen Arzneimittelmarkt**

Seit 1985 erscheint der Arzneiverordnungs-Report unter der Herausgeberschaft von Prof. Ulrich Schwabe und Dr. Dieter Paffrath. Dieses jähr-

lich erscheinende deutsche Standardwerk, in dem etwa 30 Experten aus Pharmakologie, Medizin und Ökonomie auf inzwischen mehr als 1.000 Seiten den deutschen Arzneimittelmarkt beschreiben, ist auch im europäischen Kontext einzigartig (Schwabe und Paffrath 2004). Im Fokus stehen dabei Informationen über die 3.000 verordnungsstärksten Arzneimittel, die vom GKV-Arzneimittelindex zur Verfügung gestellt werden (Nink und Schröder 2004 d).

■ **Deutsche Anpassungen der internationalen ATC-Klassifikation**

Seit 1995 publiziert das Wissenschaftliche Institut der AOK (WIdO) die im Rahmen des GKV-Arzneimittelindex verwendeten methodischen Grundlagen – das anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifikationssystem, das auf der Arbeit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) basiert. Die ATC-Klassifikation ermöglicht es, Arzneimittel nach ihrem therapeutischen Anwendungsgebiet und dem darin enthaltenen Wirkstoff einzuordnen. Dadurch können beispielsweise auf der Wirkstoffebene Vergleiche sowohl nach der Verordnungsmenge als auch nach Preisen durchgeführt werden. Die notwendigen Erweiterungen der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für die spezifischen deutschen Belange werden dabei vom GKV-Arzneimittelindex jährlich vorgenommen und haben sich als deutscher „Goldstandard“ etabliert (Fricke, Günther und Zawinell 2003). Die internationale ATC-Klassifikation der WHO – die seit 2001 vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) ins Deutsche übersetzt wird – wurde im Jahr 2004 durch das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung für amtlich erklärt.

■ **Regionalisierte Arzneimittelfrühinformation**

Im Jahre 2001 haben die Spitzenverbände der Gesetzlichen Krankenversicherung einen gemeinsamen Datenverbund für eine monatliche Schnellinformation über die Arzneimittel-Verordnungen eingerichtet („GAmSi-KV“). Damit werden die Verordnungsstrukturen in den regionalen Kassenärztlichen Vereinigungen transparent gemacht, Trendinformationen über Arzneimittelausgaben vermittelt und Kennzahlen für regionale Vergleichsmöglichkeiten gegeben (<http://www.gamsi.de>).

■ **Arztindividuelle Arzneimittelfrühinformation**

Seit Anfang 2003 werden den einzelnen Ärzten arztindividuelle Verordnungsinformationen zur Verfügung gestellt („GAmSi-Arzt“). Die individuellen Arztberichte informieren den Vertragsarzt bereits acht Wochen nach dem Verordnungsmonat über sein Verordnungsspektrum. Dabei wird

ein Vergleich mit seinen eigenen Verordnungen vom Vormonat sowie mit dem Durchschnitt der Ärzte seiner Fachgruppe ermöglicht.

■ **Europäische Markttransparenz im Entstehen**

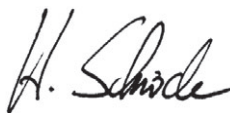
Das von der Europäischen Kommission finanzierte Projekt "EURO-MED-STAT" (Monitoring expenditure and utilization of medicinal products in the European Union countries. A Public Health approach.) wurde mit dem Ziel gegründet, ein Set von Indikatoren bzgl. Arzneimittelklassifikationen, -verbrauchsdaten und -preisen zu entwickeln. An dem Projekt sind Experten aus insgesamt 15 europäischen Ländern beteiligt. Die Arzneimittelexperten haben Indikatoren konsentiert, die von allen beteiligten Ländern zukünftig geliefert werden können. Aufbauend auf diesen Indikatoren können in Zukunft die europäischen Arzneimittelmärkte hinsichtlich ihrer Arzneimittel, deren Verbräuche und der Preise verglichen werden (Rosian, Schröder et al. 2004, Nink und Schröder 2004 d).

Die vorliegende deutsche Einführung in die Arzneimittelverbrauchsfor-
schung, die das Wissenschaftliche Institut der AOK (WiDO) als autorisierte
deutsche Übersetzung der entsprechenden englischen Publikation der Welt-
gesundheitsorganisation (WHO) veröffentlicht, soll zeigen, wie die in
Deutschland verfügbaren Daten im Arzneimittelbereich sinnvoll zur Herstel-
lung von Transparenz genutzt werden können. Damit soll das Thema Arznei-
mittelverbrauchsfor-
schung mit seinen methodischen Grundlagen einem brei-
teren Publikum vermittelt werden. Bereits heute werden in Deutschland Arz-
neimittelverbrauchsstudien wie beispielsweise zur Hormontherapie (Zawinell
und Dören 2003) oder zum Antibiotikaeinsatz (Schröder H und Nink K et al.
2003) erstellt, die auch auf europäischer Ebene genutzt werden ([http://
www.ua.ac.be/main.asp?c=*ESAC](http://www.ua.ac.be/main.asp?c=*ESAC)). Dabei ist sichergestellt, dass Deutschland
sich mit seinen bestehenden Klassifikationssystemen in die international gül-
tige und anerkannte Systematik einfügt und damit auch zukünftig europäi-
sche oder internationale Arzneimittelverbrauchsfor-
schung mit deutscher Beteiligung vorangetrieben werden kann.

Unser Dank geht an die Autorinnen und Autoren der englischen Auflage sowie an Susanne Sollmann im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO), die vor allem durch das Übersetzen der Texte maßgeblich zum Gelingen dieses Buchprojekts beigetragen hat, und an Katrin Nink und Dr. Anette Zawinell für die redaktionelle Bearbeitung. Schließlich möchten wir uns bei Caren Widder, Fanny Hagel, dem KomPart Verlag und dem Medienhaus Plump für die kompetente Planung, Betreuung und drucktechnische Realisierung dieses Buchs bedanken.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Klauber'.

Jürgen Klauber
Geschäftsführer

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'H. Schröder'.

Helmut Schröder
Forschungsbereichsleiter

Literaturhinweise

- Fricke U, Günther J, Zawinell A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben. CD-ROM. WIdO, Bonn 2003.
- Nink K, Schröder H. Der Arzneimittelmarkt in der Bundesrepublik Deutschland. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2003. Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg / New York 2004 a, 915–958.
- Nink K, Schröder H. Arzneiverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2003. Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg / New York 2004 b: 959–971.
- Nink K, Schröder H. Arzneiverordnungen nach Arztgruppen. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2003. Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg / New York 2004 c: 972–979.
- Nink K, Schröder H. Ergänzende statistische Übersicht. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2003, Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg / New York 2004 d: 980–1079.
- Nink K, Schröder H. Europas Märkte unter der Lupe. Gesundheit und Gesellschaft, 7. Jg., Heft 2/2004 e: 16–17.
- Rosian I, Schröder H et al. EURO-MED-STAT: Monitoring expenditure and utilization of medicinal products in the European Union countries. A Public Health approach. European Journal of Public Health, The European Union Health Monitoring Programme. Vol. 13, Suppl. 3, September 2003: 95–100.
- Schröder H, Nink K et al. Solange sie noch wirken... Gesundheit und Gesellschaft Wissenschaft, 3. Jg., Nr. 2 (April 2003): 7–16.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2003. Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg / New York 2004.
- Zawinell A, Dören M. Hormontherapie. Tritt auf die Verordnungsbremse. Gesundheit und Gesellschaft, 6. Jg., Heft 12/2003: 30–34.

Inhaltsverzeichnis

Einführung: Die ersten Schritte der Arzneimittelverbrauchsforschung	15
Literaturhinweise	17
Kapitel 1: Was ist Arzneimittelverbrauchsforschung und wozu ist sie gut?	19
1.1 Definition und Anwendungsgebiete	19
1.2 Ziele der Arzneimittelverbrauchsforschung	21
1.2.1 Beschreibung von Mustern des Arzneimittelverbrauchs	22
1.2.2 Frühwarnsystem zur Vermeidung einer Arzneimittelfehlversorgung	23
1.2.3 Interventionen zur Optimierung des Arzneimittelverbrauchs	24
1.2.4 Qualitätssicherung beim Arzneimittelverbrauch	24
1.3 Arzneimittelverbrauchsstudien und Entscheidungen in der Arzneimittelpolitik	25
1.4 Weiterführende Literatur	28
Kapitel 2: Wie kann Arzneimittelverbrauch gemessen werden?	29
2.1 Daten auf der Arzneimittelzebene	29
2.1.1 Aggregationsebene der Arzneimittelverbrauchsdaten	29
2.1.2 Indikationen	30
2.1.3 Verordnete Tagesdosen	31
2.2 Daten auf der Therapieebene	32
2.3 Daten auf der Patientenebene	35
2.4 Daten auf der Arzzebene	35
2.5 Typen von Arzneimittelverbrauchsstudien	36
2.6 Arzneimittelkosten	38
2.7 Weiterführende Literatur	39
2.8 Übungen	40
Kapitel 3: Welche Daten eignen sich zur Arzneimittelverbrauchsmessung?	41
3.1 Data Warehouses	41
3.2 Daten der Arzneimittel-Aufsichtsbehörden	42
3.3 Vertriebsdaten	42

3.4	Prozessdaten	43
3.4.1	Verordnungsdaten	43
3.4.2	Daten aus Apotheken	45
3.4.3	Aggregierte Daten	45
3.4.4	OTC (over the counter)-Präparate und Arzneimittel der Selbstmedikation	46
3.4.5	Verordnungen über Telefon und Internet	46
3.5.	Daten aus dem Umfeld der Patienten	46
3.6	Evaluation des Arzneimittelverbrauchs	47
3.7	Weiterführende Literatur	49
3.8	Übungen	49
Kapitel 4:	Ökonomische Aspekte des Arzneimittelverbrauchs (Pharmakoökonomie)	51
4.1	Einführung	51
4.2	Kostenminimierungsanalyse	52
4.3	Kosteneffektivitätsanalyse	52
4.4.	Kosten-Nutzwert-Analyse	53
4.5.	Kosten-Nutzen-Analyse	54
4.6.	Weiterführende Literatur	55
4.7	Übungen	55
Kapitel 5:	Arzneimittelklassifikationssysteme	64
5.1	Unterschiedliche Klassifikationssysteme	64
5.2	Das ATC-Klassifikationssystem	65
5.3	Internationales Klassifikationssystem und nationale Anpassungen	69
5.4	Implementierung der ATC/DDD-Methodik	70
5.5	Weiterführende Literatur	71
5.6	Übungen	72
Kapitel 6:	Maßzahlen des Arzneimittelverbrauchs und ihre Anwendung	73
6.1	Definierte Tagesdosis (DDD)	73
6.2	Verordnete Tagesdosis und tatsächlicher Arzneimittelkonsum	74
6.3	Andere Maßeinheiten des Arzneimittelverbrauchs	75
6.4	Kosten	77
6.5	Weiterführende Literatur	78
6.6	Übungen	78

Kapitel 7: Lösungen	80
Übung 1: Amoxicillin	80
Übung 2: Antidepressiva	81
Übung 3: Datenquellen für die Antibiotika- verbrauchsmessung	83
Übung 4: Vergleich von Antihypertonika	83
Übung 5: Thrombolytika bei akutem Myokardinfarkt	84
Übung 6: Vergleich von unfractioniertem und niedermolekularem Heparin	86
Übung 7: Vergleich von Celecoxib und Diclofenac	87
Übung 8: Vergleich von oralem Montelukast und inhalativen Corticosteroiden	88
Übung 9: ATC-Code für „Neurol“	88
Übung 10: ATC-Code für Lisurid	88
Übung 11: DDD für Antibiotika	88
Übung 12: DDD-Änderungen	89
Übung 13: DDD und Behandlungszeiträume	89
Danksagung für die englische Originalausgabe	90
Abkürzungen	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verbrauch von Insulin und oralen Antidiabetika in sieben europäischen Ländern in definierten Tagesdosen (DDD) pro 1.000 Einwohner und Tag 1971-1980	16
Abbildung 2: Rate der Schwangerschaftsabbrüche und Verbrauch von hormonellen Kontrazeptiva in Estland 1989-1997	33
Abbildung 3: Ulkustherapeutika in Estland und Stockholm-Land 1993–1995	34
Abbildung 4: Verbrauch und Kosten bei Antipsychotika in Australien 1990–1998	39
Abbildung 5: Gesamtumsatz von Arzneimitteln gegen kardiovaskuläre Erkrankungen in Norwegen 1990-2001	69
Abbildung 6: Arzneimittelumsatz in Norwegen in Millionen Euro 1987–1999	76
Abbildung 7: Arzneimittelverbrauch in Norwegen in Millionen DDD 1987-1999	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anteil verschiedener Arzneimittelgruppen bei der Behandlung der Hypertonie in Australien 1998 in Prozent	30
Tabelle 2: Anteiliger Verbrauch von Antidepressiva in Australien 1998	32
Tabelle 3: Mortalität und Kosten von Thrombase und Klotgon	56
Tabelle 4: Mortalität und Risiken von niedermolekularem und unfractioniertem Heparin	58
Tabelle 5: Therapiekosten von niedermolekularem und unfractioniertem Heparin	58
Tabelle 6: Behandlungsergebnis von Celecoxib und Diclofenac bei rheumatoider Arthritis	60
Tabelle 7: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Celecoxib und Diclofenac	61
Tabelle 8: Behandlungsergebnis bei Asthma	63

Schaubildverzeichnis

Schaubild 1: Qualitätsverbesserung – vom Planen zum Agieren	25
Schaubild 2: Datenquellen zur Untersuchung des Arzneimittelverbrauchs	50
Schaubild 3: Die fünf Ebenen des anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems	66
Schaubild 4: Die unterschiedlichen Applikationsformen von Prednisolon in der ATC-Klassifikation	67

Die ersten Schritte der Arzneimittelverbrauchsforschung

Die Arzneimittelverbrauchsforschung ist eine verhältnismäßig junge Wissenschaft: Die ersten Schritte auf diesem Gebiet wurden Mitte der 1960er Jahre in Nordeuropa und Großbritannien gemacht (Wade 1984; Dukes 1992). Der Schwede Arthur Engel und der Niederländer Pieter Siderius (Engel und Siderius 1968) leisteten Pionierarbeit und erregten damit in der Wissenschaft viel Aufmerksamkeit: In ihrer Studie verglichen sie den Arzneimittelverbrauch der Jahre 1966 und 1967 in sechs europäischen Ländern. Sie fanden auffällige Unterschiede bei den Umsatzzahlen für Antibiotika. Die WHO erkannte die Bedeutung dieser Vergleiche und veranstaltete 1969 in Oslo ihr erstes Symposium zum Thema Arzneimittelverbrauch (Consumption of drugs 1970). Später wurde die WHO European Drug Utilization Research Group (DURG) gegründet.

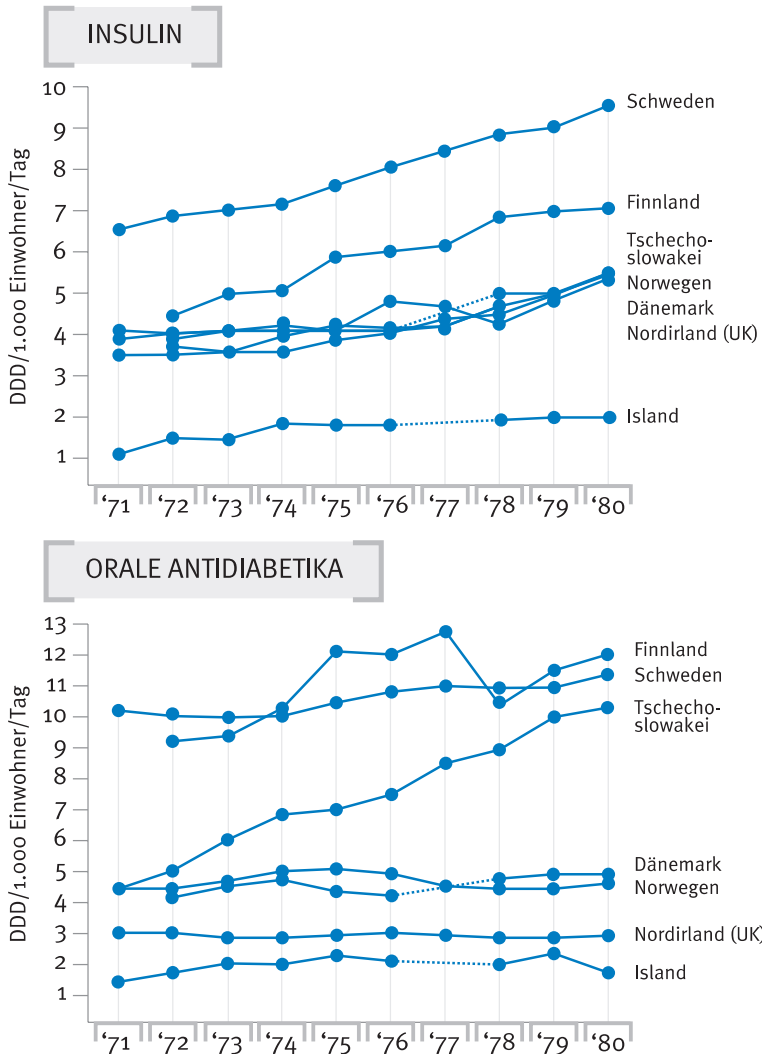
Die Pioniere der Arzneimittelverbrauchsforschung erkannten, dass Arzneimittelverbrauchsdaten letztlich nur dann richtig interpretiert werden können, wenn Studien auf der Patientenebene durchgeführt werden. Dabei müssen folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Warum werden Arzneimittel verordnet?
- Wer verordnet die Arzneimittel?
- Wem werden die Arzneimittel verordnet?
- Werden die Arzneimittel von den Patienten richtig eingenommen?
- Welchen Nutzen und welche Risiken haben die Arzneimittel?

Oberstes Ziel der Arzneimittelverbrauchsforschung muss es sein, zu bewerten, ob Arzneimittel sinnvoll eingesetzt werden oder nicht. Dazu müssen Methoden gefunden werden, mit deren Hilfe man die Behandlung mit Arzneimitteln auf ihren therapeutischen Nutzen hin überprüfen kann.

Anfangs waren detaillierte Vergleiche der Arzneimittelverbrauchsdaten aus verschiedenen Ländern noch nicht möglich, weil die Datenquellen und die Aufbereitung der Daten sehr unterschiedlich waren. Deshalb entwickelten Wissenschaftler aus Nordirland, Norwegen und Schweden eine neue Maßeinheit, die zunächst als *agreed daily dose* (vereinbarte Tagesdosis) (Bergman et al. 1975) und später als *defined daily dose* (definierte Tagesdosis; DDD) (Bergman et al. 1979) bezeichnet wurde. Diese Einheit wurde als angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen definiert. Die Studie von Bergman et al. (1979) un-

Abb. 1: Verbrauch von Insulin und oralen Antidiabetika in sieben europäischen Ländern 1971-1980 in DDD



Nach: World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. Oslo 2003.

tersuchte den Antidiabetika-Verbrauch und kam zu folgendem Ergebnis: Die Anzahl der DDD von Insulin und oralen Antidiabetika (etwa 20 DDD pro 1.000 Einwohner und Tag) entsprach in etwa der Diabetes-Morbidität nach Bereinigung um die Patienten, die ausschließlich diätätisch behandelt wurden. Eines der ersten Länder, die die DDD-Methodik einführten, war die frühere Tschechoslowakei (Štika 1979), und das erste umfassende DDD-Verzeichnis wurde 1975 in Norwegen veröffentlicht (Baksaas Aasen 1975). Ein weiterer bedeutender Schritt nach vorn war die Einführung der einheitlichen anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) Arzneimittel-Klassifikation (siehe Kapitel 5.2): Sie ermöglicht aussagekräftige Vergleiche des Arzneimittelverbrauchs in verschiedenen Ländern (Abbildung 1).

Während der nächsten 30 Jahre entwickelte sich die Arzneimittelverbrauchsfor schung rasch fort und war immer häufiger ein Thema bei internationalen Pharmakologie-, Pharmazie- und Epidemiologiekongressen. Besonders rasche Fortschritte wurden in Australien (Hall 1983) und Lateinamerika (Drug Utilization Research Group 1997) erzielt. Die Anzahl der im Cumulative Index Medicus aufgeführten englischsprachigen Veröffentlichungen zum Thema Arzneimittelverbrauchsfor schung stieg von 20 im Jahre 1973 auf 87 im Jahre 1980; 1990 waren es schon 167 und 2000 nicht weniger als 486 Veröffentlichungen.

Die Erfahrung hat gezeigt, dass die Arzneimittelverbrauchsfor schung dann am erfolgreichsten ist, wenn Kliniker, klinische Pharmakologen, Apotheker und Epidemiologen eng zusammenarbeiten. Ihr Ziel, einen sinnvollen Arzneimittelverbrauch zu fördern, wird sie jedoch nur mit Unterstützung der verordnenden Ärzte erreichen können.

Literaturhinweise

- Baksaas Aasen I et al. Drug dose statistics, list of defined daily doses for drugs registered in Norway. Norsk Medicinal Depot, Oslo 1975.
- Bergman U et al. The measurement of drug consumption. Drugs for diabetes in Northern Ireland, Norway, and Sweden. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1975, 8: 83–89.
- Bergman U et al. (Hrsg.). Studies in drug utilization. Methods and applications. WHO Regional Office for Europe, Kopenhagen 1979 (WHO Regional Publications, European Series No. 8).
- Bergman U, Sjöqvist F. Measurement of drug utilization in Sweden: methodological and clinical implications. *Acta Medica Scandinavica*, 1984, Suppl 683: 15–22.
- Consumption of drugs. Report on a symposium in Oslo 1969. WHO Regional Office for Europe, Kopenhagen 1970 (EURO 3102).

- Drug Utilization Research Group, Latin America. Multicenter study on self-medication and self-prescription in six Latin American countries. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1997, 61: 488–493.
- Dukes MNG. Development from Crooks to the nineties. In: *Auditing Drug Therapy. Approaches towards rationality at reasonable costs*. Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm 1992.
- Engel A, Siderius P. The consumption of drugs. Report on a study 1966-1967. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen 1968 (EURO 3101).
- Hall RC. Drug use in Australia. In: Sjöqvist F, Agenäs I, eds. *Drug utilization studies: Implications for medical care*. Acta Medica Scandinavica, 1983, Suppl. XXX: 79–80.
- Štika L et al. Organization of data collection in Czechoslovakia. In: Bergman U et al., eds. *Studies in drug utilization. Methods and applications*. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen 1979 (WHO Regional Publications European Series No. 8); S. 125–136.
- Wade O. Drug utilization studies – the first attempts. Plenary lecture. In: Sjöqvist F, Agenäs I, eds. *Drug utilization studies: implications for medical care*. Acta Medica Scandinavica, 1984, Suppl. 683: 7–9.

Was ist Arzneimittelverbrauchsforschung und wozu ist sie gut?

1.1 Definition und Anwendungsgebiete

Arzneimittelverbrauch; Pharmakoepidemiologie; Arzneimittelüberwachung; Pharmakovigilanz

- Arzneimittelverbrauchsforschung wurde 1977 von der WHO als Forschung zu „Vermarktung, Vertrieb, Verordnung und Anwendung von Arzneimitteln in einer Gesellschaft, mit besonderer Berücksichtigung der medizinischen, sozialen und ökonomischen Folgen“ definiert. Seitdem sind zahlreiche andere Bezeichnungen aufgekommen und es ist wichtig, sich den Zusammenhang zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten bewusst zu machen.
- Epidemiologie wird als „das Studium der Verteilung und der Determinanten von Krankheitshäufigkeiten in menschlichen Populationen“ definiert. Sie untersucht auch, inwieweit die Ergebnisse zur Krankheitsbekämpfung eingesetzt werden.
- Die Pharmakoepidemiologie wendet epidemiologische Methoden an, um den klinischen Verbrauch von Arzneimitteln in der Bevölkerung zu erforschen. Die Definition der Pharmakoepidemiologie lautet: „Die Lehre von der Anwendung und den erwünschten und unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln in großen Bevölkerungsgruppen mit dem Ziel, eine therapeutisch und ökonomisch sinnvolle Anwendung von Arzneimitteln in der Bevölkerung zu fördern und dadurch Gesundheits-Outcomes zu verbessern.“
- Arzneimittelüberwachung und Pharmakovigilanz sind Bezeichnungen für die Überwachung der Arzneimittelsicherheit, z. B. mithilfe von Meldesystemen über spontane unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder Fall-Kontroll- und Kohortenstudien.

Die Pharmakoepidemiologie kann arzneimittelbezogen oder verbrauchsorientiert sein. Arzneimittelbezogene pharmakoepidemiologische Studien untersuchen schwerpunktmäßig die Sicherheit und Wirksamkeit einzelner Arzneimittel oder Gruppen von Arzneimitteln. Verbrauchsorientierte Pharmakoepidemiologie versucht, die Qualität der Arzneimittelbehandlung durch erzieherische Interventionen (Schulungsmaßnahmen) zu verbessern.

Die Arzneimittelverbrauchsforschung als verfeinerte verbrauchsorientierte Pharmakoepidemiologie unterscheidet außerdem zwischen deskriptiven und analytischen Studien. Deskriptive Studien beschreiben typische Profile des Arzneimittelverbrauchs und identifizieren Probleme, die tiefergehender Forschung bedürfen. Analytische Studien verknüpfen Arzneimittelverbrauchsdaten mit Daten zu Morbidität, Behandlungs-Outcomes und Versorgungsqualität und versuchen zu bewerten, ob die Arzneimittelbehandlung sinnvoll ist oder nicht. Arzneimittelverbrauchsforschung kann sich auf das Arzneimittel (z. B. Dosis-Wirkungs- oder Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen), den verordnenden Arzt (z. B. Indikatoren der Verordnungsqualität) oder den Patienten (z. B. Wahl des Arzneimittels und dessen Dosierung, Nierenfunktion, Alter etc.) konzentrieren.

Arzneimittelverbrauchsforschung ist somit ein wesentlicher Aspekt der Pharmakoepidemiologie: Sie beschreibt den Umfang, die Art und Weise und die Determinanten der Arzneimittelaufnahme. Die Trennschärfe zwischen beiden Begriffen ist im Laufe der Zeit etwas verloren gegangen und sie werden häufig wie Synonyme verwendet. Während Arzneimittelverbrauchsstudien jedoch verschiedene Datenquellen zu Arzneimitteln nutzen (z. B. aggregierte Umsatzdaten des Großhandels oder Daten aus Rezeptsammelstellen), liegt der Schwerpunkt der Pharmakoepidemiologie darin, den Arzneimittelverbrauch in definierten Bevölkerungsgruppen im Sinne der Prävalenz und Inzidenz zu untersuchen (siehe Kapitel 1.2.1).

Arzneimittelverbrauchsforschung und Pharmakoepidemiologie liefern Informationen über folgende Aspekte der Anwendung und Verordnung von Arzneimitteln:

- Muster des Arzneimittelverbrauchs spiegeln Umfang, Profile und Trends des Verbrauchs sowie der Arzneimittelkosten im Zeitvergleich wider.
- Die Versorgungsqualität wird durch Überwachungssysteme gemessen, indem der tatsächliche Arzneimittelverbrauch mit den Therapierichtlinien eines Landes oder mit lokalen Arzneimittellisten verglichen wird.¹ Qualitätsindikatoren des Arzneimittelverbrauchs können u. a. sein: die Wahl des Arzneimittels (Einhaltung der Therapierichtlinien), Arzneimittelkosten (Einhaltung der Budgetempfehlungen), Dosierung (inter-individuelle und altersabhängige Unterschiede der benötigten Dosis), Wechselwirkungen und unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln und der Anteil der Patienten, denen Kosten und Nutzen der Behandlung bewusst bzw. nicht bewusst sind.

¹ Crooks (1979) definiert Arzneimittel-Audits als Überprüfung der Art und Weise, wie Arzneimittel in der klinischen Praxis angewendet werden. Audits werden in regelmäßigen Intervallen durchgeführt, die kurz genug sind, um einen allgemein anerkannten Verordnungsstandard aufrechtzuerhalten.

- Determinanten der Anwendung sind bestimmte Eigenschaften der Anwender (z. B. ihre Einstellung zu Arzneimitteln und soziodemografische Variablen), der verordnenden Ärzte (z. B. Fachrichtung, Ausbildung und weitere Faktoren, die therapeutische Entscheidungen beeinflussen) sowie Arzneimittelseigenschaften (z. B. therapeutische Eigenschaften und Verfügbarkeit).
- Die Outcomes der Anwendung sind Gesundheits-Outcomes, wie erwünschte und unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie die ökonomischen Folgen.

Der ursprüngliche Schwerpunkt der Pharmakoepidemiologie lag darauf, die Sicherheit einzelner Arzneimittelprodukte zu gewährleisten (Arzneimittelüberwachung). Inzwischen werden aber auch Studien zum Nutzen von Arzneimitteln durchgeführt. Die treibende Kraft bei dieser Entwicklung war ein wachsendes Bewusstsein dafür, dass die Gesundheits-Outcomes der Arzneimittelanwendung in randomisierten klinischen Studien nicht unbedingt die gleichen sind wie die bei der Anwendung in der täglichen Praxis: Klinische Studien, die Voraussetzung für die Marktzulassung neuer Arzneimittel sind, werden an einer begrenzten Anzahl sorgfältig ausgewählter Patienten durchgeführt, die innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums unter streng kontrollierten Bedingungen behandelt und nachfolgend überprüft werden. Das Ergebnis solcher Studien spiegelt nicht exakt wider, wie die Anwendung der jeweiligen Arzneimittel den Gesundheitszustand in der täglichen Praxis unter alltäglichen Bedingungen beeinflusst. Pharmakoepidemiologische Studien liefern oft wertvolle Informationen zu Wirksamkeit und Sicherheit, weil sie, anders als klinische Studien, die Wirkung von Arzneimitteln in großen, heterogenen Bevölkerungsgruppen über längere Zeiträume untersuchen.

Arzneimittelverbrauchsforschung gibt zudem Einblick in die Effizienz der Arzneimittelanwendung, beispielsweise, ob eine bestimmte Therapie ökonomisch sinnvoll ist. Darüber hinaus können die Forschungsergebnisse dazu genutzt werden, Prioritäten für eine sinnvolle Zuteilung von Gesundheitsbudgets zu setzen.

1.2 Ziele der Arzneimittelverbrauchsforschung

Beschreibung von Mustern des Arzneimittelverbrauchs; Früherkennung von missbräuchlicher Anwendung von Arzneimitteln; Interventionen zur Optimierung der Arzneimittelverbrauchs; Qualitätssicherungszyklen; kontinuierliche Qualitätsverbesserung

Hauptziel der Arzneimittelverbrauchsforschung ist es, eine sinnvolle Arzneimittelanwendung in Bevölkerungen zu fördern. Auf den einzelnen Patienten

bezogen bedeutet dies, dass ihm ein gut dokumentiertes Arzneimittel in optimaler Dosierung verordnet wird, dass er richtig und umfassend informiert wird und dass das Medikament erschwinglich ist. Informationen über die bisherige Verordnungspraxis der Ärzte sind der Dreh- und Angelpunkt jedes Überwachungssystems: Man kann nur dann eine sinnvolle Diskussion über Arzneimittelanwendung initiieren und Maßnahmen zur Optimierung der Verordnungsgewohnheiten der Ärzte empfehlen, wenn man weiß, wie Arzneimittel verordnet und angewendet werden.

Die Arzneimittelverbrauchsforchung liefert nicht unbedingt selbst Antworten, sie trägt jedoch unverzichtbar zu einer sinnvollen Anwendung von Arzneimitteln bei. Dies wird im Folgenden näher ausgeführt.

1.2.1 Beschreibung von Mustern des Arzneimittelverbrauchs

Arzneimittelverbrauchsforchung kann auf unterschiedliche Art und Weise Einblick darüber verschaffen, wie Medikamente angewendet werden:

- Die Anzahl der Patienten, die ein bestimmtes Medikament während eines bestimmten Zeitraums einnehmen, kann geschätzt werden. Die Schätzungen können sich entweder auf alle Anwender des Arzneimittels beziehen, unabhängig davon, wann sie mit der Einnahme begonnen haben (Prävalenz), oder auf Patienten, die innerhalb des betrachteten Zeitraums mit der Einnahme begonnen haben (Inzidenz).
- Das Ausmaß des Verbrauchs zu einem bestimmten Zeitpunkt und/oder in einer bestimmten Region oder Institution (z. B. in einem Land, einer Gemeinde oder einem Krankenhaus) kann beschrieben werden. Dies ist im Rahmen eines kontinuierlichen Evaluationssystems am aussagekräftigsten, da so die Muster des Verbrauchs über längere Zeiträume verfolgt und Trends aufgezeigt werden können.
- Es können – z. B. auf der Basis epidemiologischer Morbiditätsdaten – Schätzungen vorgenommen werden, ob Arzneimittel richtig angewendet werden oder ob zu viel oder zu wenig eingenommen wird.
- Es können sowohl Muster oder Profile des Verbrauchs eines Medikaments als auch der Umfang der Verwendung medikamentöser Alternativen zur Behandlung bestimmter Erkrankungen bestimmt werden.
- Die beobachteten Muster des Arzneimittelverbrauchs zur Behandlung einer bestimmten Krankheit können mit den gültigen Therapieempfehlungen und Richtlinien abgeglichen werden.
- Für Arzneimittelverbrauchsprofile können Qualitätsindikatoren bestimmt werden. Ein Beispiel ist der so genannte DU90%-Indikator (90% des Arzneimittelverbrauchs), eine Weiterentwicklung der Top-10-Liste. Im

DU90%-Segment finden sich die Arzneimittel wieder, auf die 90 % der Verordnungen entfallen. Daran lässt sich erkennen, ob in diesem Segment die regionalen oder nationalen Richtlinien eingehalten werden. Dieser Indikator kann auf verschiedenen Ebenen angewendet werden (z. B. beim einzelnen verordnenden Arzt, bei einer Gruppe von verordnenden Ärzten, in einem Krankenhaus, einer Region oder einem Land), um eine erste Einschätzung über die Verordnungsqualität zu erhalten.

- Den verordnenden Ärzten kann ein Feedback über die Arzneimittelverbrauchsdaten gegeben werden. Dies ist besonders dann sinnvoll, wenn die Verordnungspraxis eines bestimmten Arztes mit einer Art „Goldstandard“ oder „Best Practice“ sowie mit den durchschnittlichen Verordnungen des jeweiligen Landes, der Region oder der näheren Umgebung verglichen werden kann.
- Die Anzahl der Fallberichte über unerwünschte Wirkungen eines Arzneimittels kann auf die Anzahl der Anwender des Arzneimittels bezogen werden, um einzuschätzen, welches Ausmaß die unerwünschten Wirkungen haben. Wenn sich feststellen lässt, dass diese in einer bestimmten Altersgruppe unter bestimmten Bedingungen oder bei einer bestimmten Dosierung besonders häufig auftreten, kann es schon ausreichen, die Informationen über Indikationen, Kontraindikationen und richtige Dosierung des Arzneimittels zu korrigieren, um eine sicherere Anwendung zu gewährleisten und so zu verhindern, dass das Produkt vom Markt genommen werden muss.

1.2.2 Frühwarnsystem zur Vermeidung einer Arzneimittelfehlversorgung

Die folgenden Beispiele zeigen, inwieweit Arzneimittelverbrauchsforschung langfristig eine nicht rationale Anwendung von Arzneimitteln verhindern helfen kann.

- Die Muster des Arzneimittelverbrauchs in unterschiedlichen Regionen oder zu verschiedenen Zeitpunkten und die verursachten Kosten können miteinander verglichen werden. Dann können Hypothesen aufgestellt werden, um diese Unterschiede und deren gesundheitliche Auswirkungen zu erklären. Schließlich können die medizinischen, sozialen und ökonomischen Einflüsse dieser regionalen Unterschiede und Veränderungen des Arzneimittelverbrauchs im Zeitverlauf für den einzelnen Patienten und für die Gesellschaft insgesamt identifiziert, erklärt und wenn notwendig korrigiert werden.
- Die beobachteten Muster des Arzneimittelverbrauchs können mit den gültigen Therapierichtlinien für die Behandlung einer bestimmten Krank-

heit verglichen werden. Dann können Hypothesen aufgestellt werden, ob die Diskrepanzen für eine nicht optimale Versorgung sprechen, ob Schulungsmaßnahmen notwendig sind oder ob die Therapierichtlinien angesichts der gängigen Praxis überprüft werden sollten. Diese Hypothesen sollten sich sowohl auf zu geringen als auch zu hohen Verbrauch von Arzneimitteln beziehen.

1.2.3 Interventionen zur Optimierung des Arzneimittelverbrauchs

Will man einschätzen, ob Interventionen zur Optimierung des Arzneimittelverbrauchs die gewünschte Wirkung erzielt haben, kann die Arzneimittelverbrauchsforschung auf folgende Art und Weise einen Beitrag leisten:

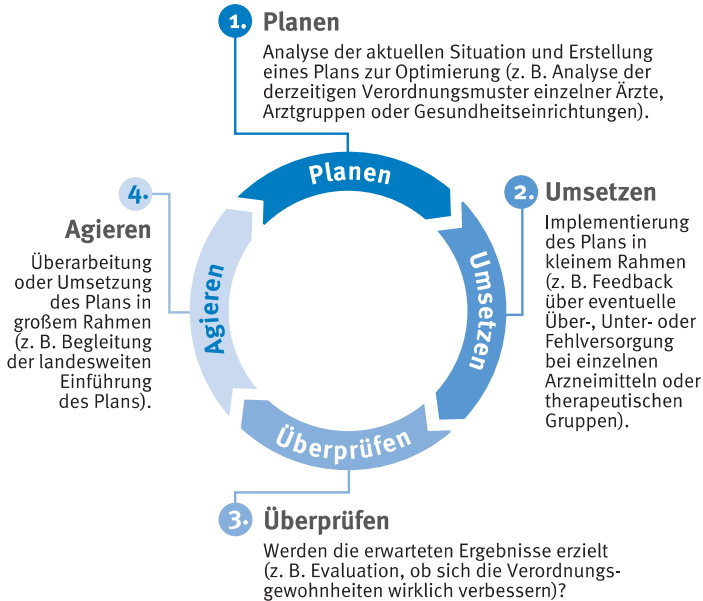
- Werden Maßnahmen (z. B. regionale oder lokale Arzneimittellisten, Informationskampagnen und Regulierungspolitik) eingeleitet, um eine nicht erwünschte Anwendung von Arzneimitteln zu korrigieren, sollten diese überwacht und evaluiert werden: Möglicherweise sind die verordnenden Ärzte auf andere Arzneimittel umgestiegen, die ebenfalls nicht empfehlenswert sind. Solche Substitutionseffekte sollten daher in den Untersuchungen berücksichtigt werden, damit sämtliche Auswirkungen der betreffenden Maßnahme bewertet werden können.
- Die Auswirkungen etwa von Änderungen bei der staatlichen Regulierung des Arzneimittelmarktes oder bei Krankenversicherungs- oder Vergütungssystemen sollten in einer breit angelegten Studie bewertet werden: Werden als Alternative teurere Arzneimittel verwendet, können die Gesamtkosten für die Gesellschaft gleich bleiben oder sogar steigen.
- Auch sollte untersucht werden, inwieweit Werbeaktivitäten der Pharmaindustrie sowie gesellschaftliche Aufklärungskampagnen die Muster des Arzneimittelverbrauchs beeinflussen.

1.2.4 Qualitätssicherung beim Arzneimittelverbrauch

Der Arzneimittelverbrauch sollte entsprechend einem Qualitätszyklus überwacht werden, der einen systematischen Rahmen für eine kontinuierliche Qualitätsverbesserung bietet. Die Schritte eines solchen Zyklus werden in Schaubild 1 dargestellt. Nach Schritt 4 beginnt der Zyklus mit einer neuen Analyse und Zielsetzung von vorn.

Der Qualitätszyklus kann auf vielen verschiedenen Ebenen eingesetzt werden, angefangen bei Arbeitsgruppen, die sich auf regionaler oder kommunaler Ebene aus Ärzten, klinischen Pharmakologen oder Apothekern zusammensetzen, bis hin zu nationalen und internationalen Initiativen. In Verbindung mit einem solchen Zyklus kann auch ein Benchmarking vorgenommen

Schaubild 1: Qualitätsverbesserung – vom Planen zum Agieren



WIdO

Nach: World Health Organization. *Introduction to Drug Utilization Research*. Oslo 2003.

werden. Beim Vergleich von Arzneimittelverbrauchsdaten aus verschiedenen Regionen werden unter Umständen erhebliche Unterschiede festgestellt. Eine Auswertung der Ergebnisse kann dann zur Identifikation und Förderung von „Best Practice“ führen. Wenn die Erhebung und Aggregation der Daten standardisiert erfolgt ist, sind die Ergebnisse solcher Vergleiche präzise und wirklichkeitsnah (siehe Kapitel 5).

1.3 Arzneimittelverbrauchsstudien und Entscheidungen in der Arzneimittelpolitik

Viele Ergebnisse der Arzneimittelverbrauchsforschung können angewandt werden, um sinnvolle Strategien in der Arzneimittelpolitik sowohl auf nationaler als auch auf kommunaler Ebene zu entwerfen. Im Folgenden werden

zwei erfolgreiche Beispiele für die praktische Anwendung von Ergebnissen der Arzneimittelverbrauchsforschung beschrieben.

Arzneimittelverbrauch in Estland

Nach Erlangung der Unabhängigkeit musste Estland Strategien für seine Arzneimittelpolitik entwickeln. Da es zu diesem Zeitpunkt in Estland keine Daten darüber gab, welche Arzneimittel in welchen Mengen verwendet (bzw. abgegeben) wurden und damit die Grundlage für die Regulierung des Arzneimittelmarktes fehlte, wurden Studien zum Arzneimittelverbrauch durchgeführt. Aufgrund der Datenlage war es zudem unmöglich abzuschätzen, welche Auswirkungen zukünftige Interventionen haben würden. Aus diesem Grund wurde ein eigenes Arzneimittelklassifikationssystem für Estland entwickelt. Zwischen 1992 und 1994 wurde ein auf diesem Klassifikationssystem basierendes Berichtssystem über die Umsätze des Großhandels eingeführt, überprüft und validiert. Seitdem wird der Arzneimittelverbrauch jährlich überprüft und die Ergebnisse dazu verwendet, Hintergrundinformationen für politische Entscheidungen zur Regulierung des und Vergütung im Arzneimittelmarktes zu erhalten. Zwei Beispiele sollen dies illustrieren:

marktmittel

Zeigen Ärzte ein in hohem Maße unerwünschtes Ordnungsverhalten, kann die Arzneimittel-Aufsichtsbehörde Schulungsmaßnahmen einleiten oder bei bestimmten Arzneimitteln Beschränkungen auferlegen. In Estland beispielsweise wurde der Import und Verbrauch bestimmter gefährlicher Produkte wie Phenacetin, älterer Sulfonamide und Pyrazolone gestoppt. Die Gründe dafür wurden in einem nationalen Arzneimittelrundbrief erläutert, den die Aufsichtsbehörde kostenlos an alle Ärzte in Estland versendet.

Bei der Planung der Kostenerstattungsregelungen wurde das Gesamtvolumen des Arzneimittelverbrauchs in DDD sorgfältig überwacht. In den 1990er Jahren betrug der Pro-Kopf-Verbrauch von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln gemessen in DDD in Estland weniger als ein Drittel des Verbrauchs in den skandinavischen Ländern. Der Grund hierfür war eine Unterdosierung bei bestimmten chronischen Erkrankungen (z. B. Bluthochdruck und Schizophrenie). In der Folge wurde die Verfügbarkeit und der Verbrauch von Arzneimitteln zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen und Psychosen gefördert. Die Untersuchungsergebnisse zum Arzneimittelverbrauch in Estland wurden also sowohl dazu eingesetzt, die Auswirkungen der Regulierung des Arzneimittelmarktes zu überwachen als auch, um den Anstieg der Arzneimittelkosten nachzuverfolgen.

Arzneimittelverbrauchsdaten machen gleichwohl nur einen Teil der Hintergrundinformationen aus, die bei Entscheidungen über Therapierichtlinien sowohl auf lokaler als auch auf nationaler Ebene eine Rolle spielen, und es ist

schwierig, den spezifischen Einfluss der Arzneimittelverbrauchsforschung auf die Entwicklungen in der Arzneimittelpolitik zu beurteilen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass solche Studien zu einem sinnvollerem Arzneimittelseinsatz in Estland beigetragen haben.

Arzneimittelverbrauch in Lateinamerika

Das zweite Beispiel für die Anwendung der Arzneimittelverbrauchsforschung ist die erfolgreiche Arbeit der lateinamerikanischen DURG in Zusammenarbeit mit dem WHO Collaborating Centre of Pharmacoepidemiology in Barcelona. Im September 1991 wurde in Barcelona das „Erste Symposium zur Arzneimittel-Epidemiologie in Lateinamerika“ veranstaltet, an dem Akteure des Gesundheitswesens aus Spanien und aus acht lateinamerikanischen Ländern teilnahmen. Es zeigte sich, dass in den meisten teilnehmenden Ländern Arzneimittelverbrauchsdaten rar waren und zudem nur bruchstückhaft vorlagen. Die Aufsichtsbehörden einiger Länder hatten keinerlei Zugang zu quantitativen oder qualitativen Arzneimittelverbrauchsdaten, die als Grundlage für den Entwurf politischer Strategien und die Konzeption von Aufklärungsprogrammen zum Thema Arzneimittel hätten dienen können.

Auf dem Symposium wurde ein lateinamerikanisches Netzwerk (mit dem späteren Namen DURG-LA) mit folgenden Zielen gegründet:

- Förderung der Arzneimittelverbrauchsforschung in Lateinamerika,
- Erfahrungs- und Informationsaustausch zwischen den teilnehmenden Gruppen,
- Nutzung der gewonnenen Erkenntnisse zur Beratung der Arzneimittel-Aufsichtsbehörden und für die Lehre der Pharmakologie,
- Entwicklung und Verbreitung von Informationsmaterial zur Optimierung des Arzneimittelverbrauchs,
- Beteiligung an der Weiterbildung von Akteuren des Gesundheitswesens in Pharmakoepidemiologie und -therapie.

In den folgenden zehn Jahren fanden sieben weitere DURG-LA-Symposien zur Förderung der Arzneimittelverbrauchsforschung statt. Ein Teil der ursprünglichen Kerngruppe nahm an einer multizentrischen Studie zur Selbstmedikation in sechs lateinamerikanischen Ländern teil. Die Studie basiert auf einer Apothekenstichprobe, die Wohnbezirke mit unterschiedlicher sozialer Schichtung berücksichtigt und im Einzugsbereich von elf Gesundheitszentren liegt.²

² Persönliche Mitteilung von Dr. Albert Figueras und Professor Joan-Ramon Laporte, Barcelona.

1.4 Weiterführende Literatur

- Bergman U et al. Drug utilization 90% - a simple method for assessing the quality of drug prescribing. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 54: 113–118.
- Crooks J. Methods of audit in drug use. In: Duchene-Marulla ZP, ed. *Advances in pharmacology and therapeutics. Proceedings of 7th International Congress of Pharmacology*, Paris, 1978. Pergamon Press, Oxford 1979: 189–195.
- Diogène E et al. The Cuban experience in focusing pharmaceuticals policy to health population needs: initial results of the National Pharmacoepidemiology Network (1996-2001). *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2002; im Druck.
- Drug Utilization Research Group, Latin America. Multicenter study on self-medication and self-prescription in six Latin American countries. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1997, 61: 488–493.
- Dukes MNG, ed. *Drug Utilization Studies: Methods and Uses*. WHO Regional Office for Europe, Kopenhagen 1993 (WHO Regional Publications European Series No. 45).
- Einarson TR, Bergman U, Wiholm BE. Principles and practice of pharmacoepidemiology. In: *Avery's Drug Treatment*, 4. Auflage. Adis International: 371–392.
- Figueras A et al. Health need, drug registration and control in less developed countries – the Peruvian case. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2001, 10: 1–2.
- Laporte JR, Porta M, Capella D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1983, 16: 301–304.
- McGavock H. *Handbook of drug use research methodology* 1. Auflage, United Kingdom Drug Utilization Research Group, Newcastle upon Tyne 2000.
- Strom BL. *Pharmacoepidemiology*, 3. Auflage, J Wiley, New York 2000.

Wie kann Arzneimittelverbrauch gemessen werden?

Der Arzneimittelverbrauch kann von verschiedenen Seiten beleuchtet werden. Welche Informationen im Einzelnen benötigt werden, hängt von der Fragestellung ab. Das können Daten zum Gesamtverbrauch, zu Arzneimittelgruppen, einzelnen generischen Zubereitungen oder speziellen Produkten sein. Häufig sind auch Daten über die behandelte Erkrankung, den Patienten und den verordnenden Arzt erforderlich. Will man sicherstellen, dass Arzneimittel effizient und ökonomisch sinnvoll eingesetzt werden, benötigt man Daten zu Arzneimittelkosten. Im Folgenden werden die verschiedenen Daten beschrieben und Beispiele angeführt, wie die Daten zur Förderung eines sinnvollen Arzneimittelverbrauchs genutzt werden können.

2.1 Daten auf der Arzneimittelenebene

Informationen zu Trends beim Gesamtverbrauch von Arzneimitteln können durchaus nützlich sein, für klinisch bedeutsame Fragestellungen werden aber meist Informationen benötigt, die stärker in die Tiefe gehen. Als Quellen können aggregierte Daten zur Anwendung von Arzneimitteln auf verschiedenen Ebenen sowie Daten zu Indikationen, Dosierungen und Dosierungsschemata dienen.

2.1.1 Aggregationsebene der Arzneimittelverbrauchsdaten

Die Aggregationsebene von Arzneimittelverbrauchsdaten hängt von der Fragestellung ab. Soll zum Beispiel der Anteil bestimmter Arzneimittelgruppen bei der Behandlung der Hypertonie untersucht werden, würde man Daten zu Diuretika, Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmern etc. aggregieren. Soll jedoch der Anteil von Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten bei der Hypertoniebehandlung untersucht werden, benötigt man Daten auf der Ebene des (generischen) Wirkstoffs. Manchmal werden Informationen über den Marktanteil einzelner Produkte benötigt, um zum Beispiel den Marktführer zu identifizieren oder die Relation zwischen Generika und Originalpräparaten oder Innovationen zu beurteilen. Will man untersuchen, ob es eine Tendenz zu höheren Stärken bei Antibiotika gibt oder den Anteil verschiedener Wirkstärken am Gesamtverbrauch von Antidepressiva bestimmen, um zu beurteilen, ob diese in wirksamen Dosen eingesetzt werden, müssen die Daten bis auf Wirkstärkenebene verfügbar sein.

2.1.2 Indikationen

Bei Arzneimitteln mit mehreren Indikationen sollten die Verbrauchsdaten nach Indikationen getrennt erhoben werden, um eine korrekte Interpretation der Gesamttrends vornehmen zu können. Ein Beispiel hierfür ist der anteilige Verbrauch verschiedener Stoffgruppen bei der Behandlung der Hypertonie. Die Gesamtdaten mögen andeuten, dass der jeweilige Anteil von Diuretika und ACE-Hemmern vergleichbar ist und höher liegt als der Anteil von Calciumkanalblockern (Spalte 2 in Tabelle 1). Eine nach Indikationen getrennte Analyse der Daten ergibt jedoch möglicherweise, dass 75 % der ACE-Hemmer, aber nur 43 % der Diuretika zur Hypertoniebehandlung eingesetzt werden (High-Ceiling-Diuretika kommen vor allem bei der Behandlung der Herzinsuffizienz zur Anwendung). Wird der Verbrauch dagegen nach Indikationen getrennt betrachtet, unterscheiden sich die Anteile dieser beiden Arzneimittelgruppen bei der Behandlung der Herzinsuffizienz auf einmal sehr deutlich (Spalte 3 in Tabelle 1).

Ein anderes Beispiel dafür, dass es auf die Betrachtung der Indikation ankommt, ist der Antibiotikaverbrauch. Um zu beurteilen, ob ein bestimmtes

Tab. 1: Anteil verschiedener Arzneimittelgruppen zur Behandlung der Hypertonie in Australien 1998			
Stoffgruppe	Gesamtverbrauch in %	Gesamtverbrauch zur Behandlung der Hypertonie in %	Verordnungen an Hypertoniepatienten in Arztpraxen in %
ACE-Hemmer (Co9A)	31,8	36,6	34,8
Calciumkanalblocker (Co8C)	24,5	28,0	26,7
Diuretika (Co3)	29,6	19,4	15,9
Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten (Co7AA, Co7AB)	11,2	11,5	15,7
Angiotensin-II-Antagonisten (Co9CA)	3,0	4,6	6,9
WIdO	Quelle: Australian Drug Utilization Subcommittee and BEACH Survey, April bis Dezember 1998. University of Sydney, GPSCU 1999.		

Antibiotikum – z. B. das Breitspektrum-Antibiotikum Amoxicillin – sinnvoll eingesetzt wird, muss man wissen, welche Infektionen oder Erkrankungen damit behandelt werden. Deshalb müssen die Amoxicillin-Verbrauchsdaten auf Indikationen heruntergebrochen und diese Anwendungsgebiete mit den entsprechenden Richtlinien abgeglichen werden. Stellt sich dabei heraus, dass Amoxicillin häufig zur Behandlung von Halsschmerzen eingesetzt wird, würde dies auf ein Problem hindeuten, dem nachgegangen werden müsste: Ein Schmalspektrum-Antibiotikum (oder gar kein Arzneimittel) wäre nämlich eher zur Behandlung von Halsschmerzen geeignet. Außerdem führt Amoxicillin, wenn es zur Behandlung von Mononukleose-bedingten Halsschmerzen eingesetzt wird, zu einer hohen Inzidenz von Hautrötungen.

2.1.3 Verordnete Tagesdosen

Die verordnete Tagesdosis (PDD) gibt die mittlere tägliche Menge eines Arzneimittels an, die tatsächlich verordnet wird. Sie wird aus einer repräsentativen Stichprobe von Verordnungen erhoben. Die Verwendung der DDD pro 1.000 Einwohner hingegen erlaubt eine Aggregation von Daten über Stoffgruppen sowie Vergleiche zwischen Ländern, Regionen und Gesundheitseinrichtungen. Bei solchen Vergleichen ist jedoch zu beachten, dass die DDD-Maßeinheit vielleicht nicht die tatsächlichen PDD widerspiegelt. Die PDD unterscheiden sich je nach Land und ethnischer Gruppe und sogar zwischen den Regionen oder Gesundheitseinrichtungen desselben Landes. Außerdem unterscheidet sich die PDD desselben Arzneimittels häufig je nach Indikation. Diese Details sollten bei der Interpretation der Gesamtverbrauchsdaten berücksichtigt werden.

Tabelle 2 enthält Daten zu DDD-Anzahl und Verordnungsvolumen von Nichtselektiven Monoamin-Wiederaufnahmehemmern und Selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in Australien.

Wegen des unterschiedlichen Verhältnisses zwischen PDD und DDD ergeben sich bei den beiden Arzneimittelgruppen verschiedene Ergebnisse für den Anteil der beiden Antidepressivagruppen (Tabelle 2, Spalte 3 und 5). Im Durchschnitt liegt die PDD bei Nichtselektiven Monoamin-Wiederaufnahmehemmern höher als die DDD, bei SSRI ist es umgekehrt. In diesem Fall ist für die klinische Interpretation der Daten die Kenntnis der PDD notwendig.

Die DDD pro 1.000 Einwohner und Tag wird häufig verwendet, um die Prävalenz des Verbrauchs in der untersuchten Population zu schätzen. Bei chronischen Krankheiten kann sie sogar dazu genutzt werden, die Prävalenz der Krankheit zu bewerten, wenn das Arzneimittel nur bei einer einzigen Indikation verordnet wird. Solche Schätzungen sind jedoch nur aussagekräftig, wenn DDD und PDD ähnlich sind.

Tab. 2: Anteiliger Verbrauch von Antidepressiva in Australien 1998

	Verordnungs- volumen in Millionen	Anteil des gesamten Verordnungs- volumens in %	DDD pro 1.000 Einwohner und Tag	Anteil der gesamten DDDs pro 1.000 Einwohner und Tag in %
Nichtselektive Monoamin- Wiederaufnahme- hemmer (No6AA)	3,53	48,82	8,40	28,09
SSRI (No6AB)	3,09	42,74	17,20	57,53
Moclobemid (No6AGo2)	0,61	8,44	4,30	14,38
Gesamt	7,23	100,00	29,90	100,00

WIdO

Quelle: Australian Drug Utilization Subcommittee, Department of Health & Aged Care, Commonwealth of Australia, <http://www.health.gov.au>

2.2 Daten auf der Therapieebene

Anlass für den Arztbesuch (die Erkrankung); medikamentöse versus nichtmedikamentöse Behandlung; andere behandelte Erkrankungen; Schwere der behandelten Erkrankungen; erstmalige oder fortgesetzte Behandlung wegen dieser Erkrankung; Dauer der Konsultation; Medikamente, die zur Behandlung der Erkrankung verordnet wurden; Ort der Arzneimittellabgabe; andere verordnete Medikamente

Statt zu untersuchen, wie eine bestimmte Arzneimittelgruppe eingesetzt wird, kann man sich auch darauf konzentrieren, wie eine bestimmte Erkrankung (z. B. Halsschmerzen, Hypertonie oder Ulcera) behandelt wird. Die verschiedenen Aspekte einer solchen Fragestellung werden oben genannt.

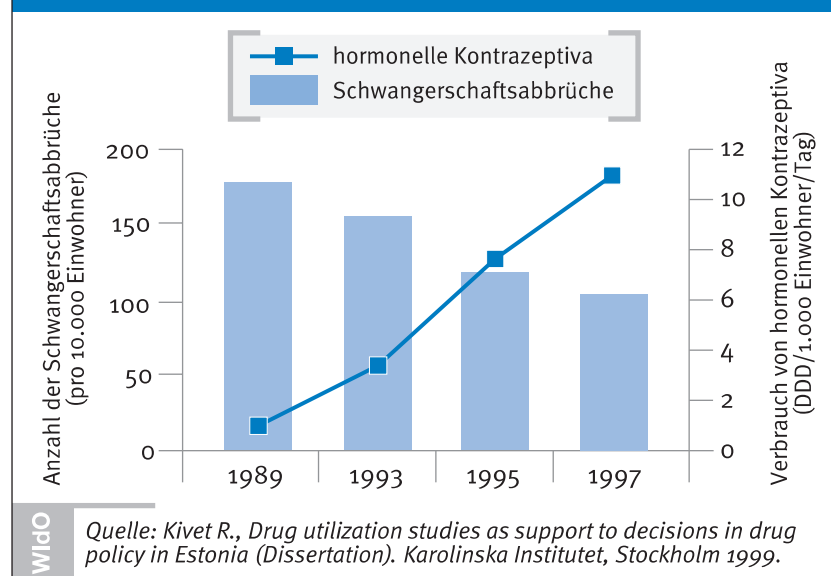
Welche Informationen liefern beispielsweise krankheitsbezogene Daten über die Behandlung der Hypertonie? Zunächst könnte die Übereinstimmung mit den Therapierichtlinien zur medikamentösen oder nichtmedikamentösen Behandlung der Hypertonie und anderer Risikofaktoren bewertet werden. Im Falle einer medikamentösen Behandlung ergibt der Anteil der Patienten, die mit der jeweiligen Stoffgruppe behandelt werden, ein Gesamtbild der Behandlung einer Krankheit (Spalte 4 in Tabelle 1). Dadurch erhält man

direktere Aussagen darüber, wie Hypertonie tatsächlich behandelt wird, als wenn man – wie oben beschrieben – den Gesamtverbrauch der verschiedenen Stoffgruppen untersucht. In Tabelle 1 sind die Daten in Spalte 3 und 4 ausreichend konsistent. Dass die Daten aus zwei unterschiedlichen Ansätzen (d. h. arzneimittel- und krankheitsorientiert) weitgehend übereinstimmen, spricht dafür, dass die Ergebnisse korrekt sind.

Andere Fragen eines krankheitsorientierten Ansatzes können lauten:

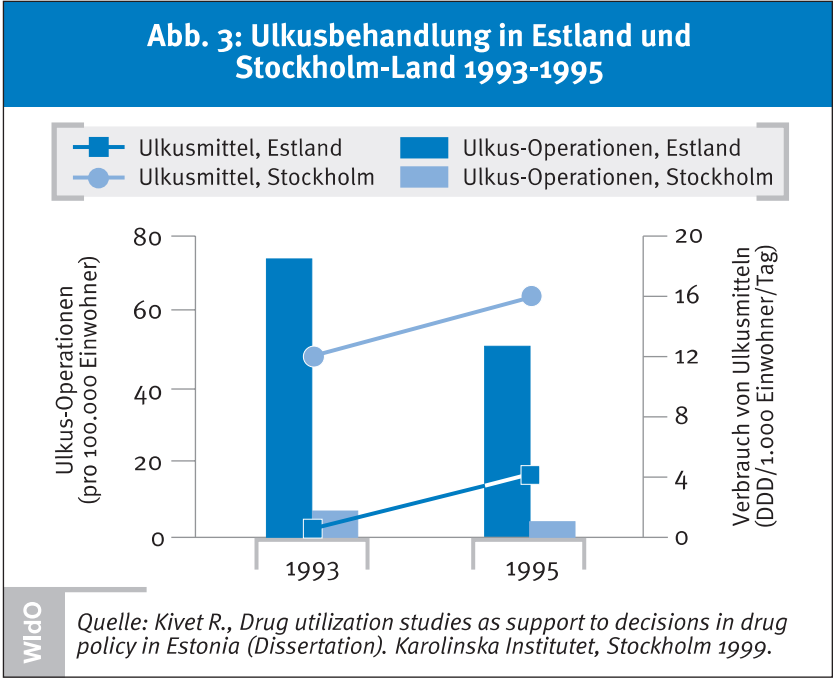
- Hängt die Entscheidung für eine Einzel- oder Kombinationstherapie von der Schwere der Hypertonie ab?
- Unterscheidet sich die Behandlung von Patienten, die erstmals aufgrund dieser Krankheit einen Arzt konsultieren, von der Behandlung der Patienten, die schon länger in Behandlung sind?
- Sind Wechselwirkungen der eingesetzten Arzneimittel mit gleichzeitig verordneten Medikamenten zu erwarten?
- Wurde die Entscheidung für ein bestimmtes Arzneimittel von evidenzbasierten Outcome-Daten beeinflusst?

Abb. 2: Rate der Schwangerschaftsabbrüche und Verbrauch von hormonellen Kontrazeptiva in Estland 1989-1997



Bei einigen Krankheiten sollten die Anteile der Arzneimitteltherapie und nichtmedikamentöser Behandlungsansätze untersucht werden, um pharmakotherapeutische Traditionen und andere therapeutische Ansätze nachzuvollziehen. In Estland kam die Arzneimittelverbrauchsforschung beispielsweise zu dem Ergebnis, dass das Verhältnis des Verbrauchs von hormonellen Kontrazeptiva und der Häufigkeit von Schwangerschaftsabbrüchen zwischen 1989 und 1997 umgekehrt proportional war. (Abbildung 2).

Ein anderes Beispiel: Während der Ära der Sowjetunion gab es in Estland im Vergleich zu Schweden eine deutlich höhere Anzahl von Ulkus-Operationen. Dies ist dadurch zu erklären, dass moderne Ulkusmittel zu dieser Zeit in Estland schwer zu beschaffen waren (Abbildung 3).



2.3 Daten auf der Patientenebene

Alter; Geschlecht; ethnische Herkunft; Begleiterkrankungen; Kenntnisse; Überzeugungen und Wahrnehmungen

Auch Informationen über demografische Faktoren und andere patientenbezogene Details können sehr nützlich sein. Will man z. B. abschätzen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit schwerer unerwünschter Wirkungen von nichtsteroidalen Antiphlogistika ist, kann die Altersverteilung der Patienten von entscheidender Bedeutung sein. Mithilfe demografischer Informationen lässt sich auch erkennen, ob ein Arzneimittel zur Behandlung von Patienten eingesetzt wird, die sich in ihrer Altersstruktur von den Patienten in den klinischen Studien unterscheiden. Um eine Therapieentscheidung zu treffen und mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen vorauszusagen, können Informationen zu Begleiterkrankungen der betreffenden Patientengruppe wichtig sein. So sollten beispielsweise Asthmapatienten zur Behandlung der Hypertonie keine Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten verordnet werden, während bei Patienten mit Herzinsuffizienz bevorzugt ACE-Hemmer eingesetzt werden.

Auch qualitative Informationen über Kenntnisse, Überzeugungen und Wahrnehmungen der Patienten und deren Einstellung zu Arzneimitteln können von Bedeutung sein. So lässt sich beispielsweise beurteilen, ob Patienten auf ihre Ärzte Druck ausüben, Antibiotika zu verordnen. Diese Informationen sind auch nützlich, wenn man Beipackzettel oder Aufklärungsmaterial konzipieren will.

2.4 Daten auf der Arzzebene

Demografische Informationen – Alter, Geschlecht, Ausbildung, Berufspraxis; Art der Praxis (z. B. Facharzt oder Hausarzt, ländlich oder städtisch); Praxisgröße; Patientenmix; Kenntnisse über Arzneimittel; Faktoren, die das Verordnungsverhalten beeinflussen

Der verordnende Arzt spielt bei der Steuerung des Arzneimittelverbrauchs eine wichtige Rolle. Zuweilen wurde sogar behauptet, dass die Unterschiede zwischen einzelnen Ärzten größer sind als die zwischen den Patienten und dass die Abweichungen beim Verordnungsverhalten sich rationalen Erklärungen häufig entziehen. Will man verstehen, wie und warum Arzneimittel verschrieben werden, sollte deshalb analysiert werden, welche Faktoren das Verordnungsverhalten der Ärzte beeinflussen. Mögliche Fragen zum Verordnungsverhalten sind:

- Wird das Verordnungsprofil eines Arztes von seiner medizinischen Ausbildung beeinflusst?
- Unterscheiden sich die Verordnungsprofile von Fachärzten und Hausärzten?
- Wird das Verordnungsprofil vom Alter oder Geschlecht des verordnenden Arztes beeinflusst?
- Gibt es Unterschiede im Verordnungsverhalten zwischen ländlichen und städtischen Arztpraxen oder zwischen kleinen und großen Praxen? Ergibt sich daraus, dass die Weiter- oder Fortbildung in bestimmten Bereichen verbessert werden sollte?
- Welche Ärzte verordnen sehr früh Arzneimittel, die erst kurze Zeit auf dem Markt sind?
- Wurde bei der Bewertung, ob ein niedergelassener Arzt Arzneimittel rational verordnet, die entsprechende Vergleichsgruppe berücksichtigt?
- Können Faktoren identifiziert werden, die das Verordnungsverhalten bestimmen und verändern?

2.5 Typen von Arzneimittelverbrauchsstudien

Arzneimittelverbrauchsstudien können sich auf folgende Aspekte des Arzneimittelverbrauchs konzentrieren:

- Die Systeme und Strukturen rund um den Arzneimittelverbrauch (z. B. wie Arzneimittel in einem Krankenhaus oder einer anderen Einrichtung des Gesundheitswesens bestellt, geliefert und verabreicht werden);
- Die Prozesse beim Arzneimittelverbrauch (z. B. welche Arzneimittel angewendet werden, wie sie angewendet werden und ob ihre Anwendung gemäß den jeweiligen Kriterien, Leitlinien oder Beschränkungen erfolgt);
- Die Outcomes der Anwendung (z. B. Wirksamkeit, unerwünschte Wirkungen und die Nutzung von Ressourcen wie Arzneimittel, Labortests, Krankenhausbetten oder Untersuchungsverfahren).

Querschnittsstudien

Querschnittsstudien liefern eine Momentaufnahme des Arzneimittelverbrauchs zu einem bestimmten Zeitpunkt (z. B. in einem bestimmten Jahr, Monat oder an einem Tag). Derartige Studien können verwendet werden, um Daten zu vergleichen, die über den gleichen Zeitraum in einem anderen Land, einer anderen Gesundheitseinrichtung oder Krankenhausstation erhoben wurden. Die Daten können arzneimittel-, erkrankungs-, indikations-, ordner- oder patientenbezogen sein. Alternativ kann eine Querschnittsstudie vor

und nach einer Aufklärungs- oder anderen Maßnahme durchgeführt werden. Dabei kann man lediglich den Arzneimittelverbrauch messen oder den Arzneimittelverbrauch kriterienbasiert in Bezug auf Leitlinien oder Beschränkungen bewerten.

Langzeitstudien

Öffentliche Gesundheitsbehörden sind häufig an Trends beim Arzneimittelverbrauch interessiert. Zu diesem Zweck werden Daten in Langzeitstudien erhoben. Arzneimittelbasierte Langzeitstudien können den Gesamtverbrauch messen, indem auf Abrechnungsdatenbanken zurückgegriffen wird, die Daten können aber auch mittels einer statistisch validen Stichprobe in einer Apotheke oder Arztpraxis erhoben werden. Langzeitdaten stammen häufig aus wiederholt durchgeführten Querschnittsstudien (dazu gehören beispielsweise die IMS (Intercontinental Medical Statistics)-Daten des ambulanten Bereichs). Die Datenerhebung erfolgt kontinuierlich, die untersuchten Ärzte – und damit auch die Patienten – wechseln jedoch ständig. Die so gewonnenen Daten liefern Informationen über allgemeine Trends, nicht aber über Verordnungstrends von individuellen Ärzten oder Praxen.

Längsschnittstudien

Auf der Ebene einzelner Ärzte oder Patienten können Längsschnittstudien durchgeführt werden. In Abrechnungsdatenbanken sind einzelne Patienten häufig durch eine eindeutige (anonyme) Identifikationsnummer identifizierbar. Diese Daten können Informationen über die Compliance der Patienten im Zeitraum zwischen den einzelnen Verordnungen, Begleitmedikation, Dauer der Behandlung, PDDs etc. liefern. Im Zuge der Verbreitung elektronischer Verordnungen werden Datenbanken entwickelt, die kontinuierliche Langzeitdaten liefern, indem sämtliche medizinischen und Verordnungsdaten auf der Patientenebene erfasst werden. Damit lassen sich z. B. Gründe für einen Therapiewechsel, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Gesundheits-Outcomes nachvollziehen.

2.6 Arzneimittelpkosten

Gesamt-Arzneimittelpkosten; Kosten je Verordnung; Kosten je Behandlungstag, -monat oder -jahr; Kosten je definierte Tagesdosis (DDD); Kosten je verordnete Tagesdosis (PDD); Kosten im Verhältnis zum Bruttosozialprodukt; Kosten im Verhältnis zu den Gesundheitsausgaben insgesamt; Kosten im Verhältnis zum durchschnittlichen Einkommen, Nettokosten je Gesundheits-Outcome (Kosten-Effektivitäts-Verhältnis); Nettokosten je qualitätsadjustiertes Lebensjahr (Kosten-Nutzwert-Verhältnis)

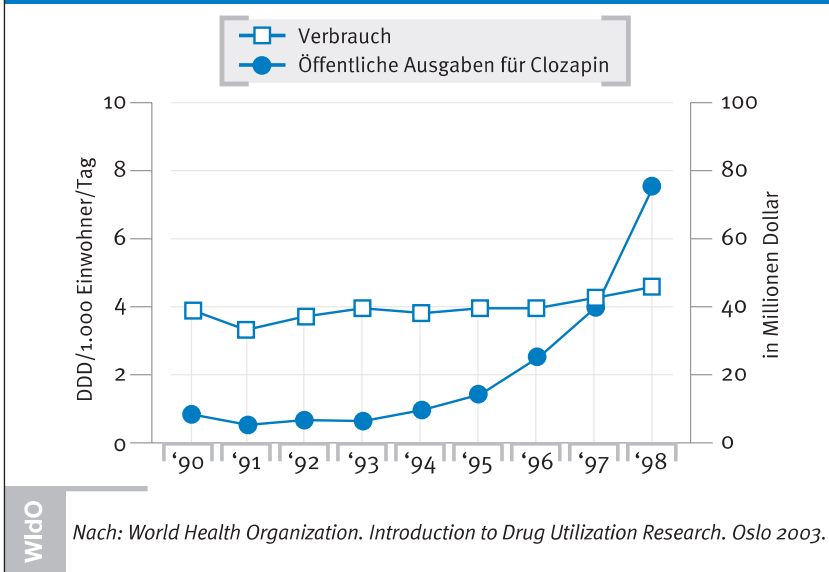
Bei der Entwicklung von politischen Strategien zu Arzneimittelversorgung, -preisen und -verbrauch werden Kostendaten benötigt. Dabei können zahlreiche Kostenparameter von Interesse sein, von denen einige oben aufgeführt sind. Mithilfe der Kosten je DDD können z. B. die Kosten von zwei Darreichungsformen desselben Arzneimittels verglichen werden. Will man die Kosten verschiedener Arzneimittel oder Stoffgruppen vergleichen, ist diese Maßeinheit jedoch meist ungeeignet, weil das jeweilige Verhältnis von DDD und PDD unterschiedlich sein kann.

Auf welcher Ebene Kostenschätzungen vorgenommen und wie die Daten aggregiert werden, hängt von der Perspektive und dem untersuchten Sachverhalt ab. Aus der Perspektive eines Gesundheitsministeriums sind Informationen über Arzneimittelausgaben und Kostenerstattungen durch öffentliche Kostenträger von Interesse, während aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive sowohl öffentliche als auch nichtöffentliche (private) Ausgaben zu bestimmen wären. Bei Fragestellungen zu Verfügbarkeit und Zugänglichkeit sollte dagegen die Patientenperspektive eingenommen werden. Kostendaten können auf die Ebene von Gesundheitseinrichtungen, Krankenhäusern, Krankenkassen, Health Maintenance Organizations (HMOs) etc. heruntergebrochen werden.

Will man beispielsweise die Gründe für einen Anstieg der Arzneimittelpkosten finden, müssen Kostenschätzungen häufig für einzelne Stoffgruppen oder Anwendungsgebiete vorgenommen werden. Die Arzneimittelpkosten in einem Krankenhaus können z. B. dadurch in die Höhe getrieben werden, dass ein neues, teures Zytostatikum eingeführt wurde. Auch Veränderungen der Anzahl der Verordnungen, der jeweils verordneten Packungsgröße oder der durchschnittlichen Kosten je Verordnung können sich auf die Höhe der Gesamtkosten auswirken. In den letzten fünf bis zehn Jahren wurde z. B. in vielen Ländern ein deutlicher Anstieg der Kosten für Antipsychotika beobachtet. Abbildung 4 stellt den Verbrauch und die Kosten dieser Arzneimittelgruppe für Australien dar.

Während der Verbrauch von Antipsychotika in Australien im betrachteten Zeitraum insgesamt nur wenig anstieg, kletterten die Kosten deutlich in

Abb. 4: Verbrauch und Kosten von Antipsychotika in Australien 1990-1998



die Höhe. Der Grund für den Kostenanstieg ist der Umstieg von den preiswerten „klassischen“ Wirkstoffen auf die teureren „atypischen“ Neuroleptika wie Clozapin, Olanzapin und Risperidon, was zu höheren durchschnittlichen Kosten je Verordnung geführt hat. Bei den Antidepressiva sind im Gegensatz dazu im gleichen Zeitraum sowohl das Verordnungsvolumen als auch die durchschnittlichen Kosten je Verordnung gestiegen, weil vermehrt die teuren SSRI verordnet wurden.

2.7 Weiterführende Literatur

- Einarsson TR, Bergman U, Wiholm BE. Principles and practice of pharmacoepidemiology. In: Speight TM, Holford NH, eds. *Avery's Drug Treatment*. Adis International, Auckland 1999: 371–392.
- Lee D, Bergman U. Studies of drug utilization. In: Strom B. ed. *Pharmacoepidemiology*, 3. Auflage. J Wiley, Chichester 2000: 463–481.

2.8 Übungen

Übung 1: Amoxicillin

Wie zuvor beschrieben ist der Verbrauch von Amoxicillin (in DDD pro 1.000 Einwohner und Tag) in den letzten zwei Jahren gestiegen. Welche Verbrauchsdaten benötigen Sie, um die möglichen Gründe dafür zu evaluieren?

Übung 2: Antidepressiva

Der Verbrauch (in DDD pro 1.000 Einwohner und Tag) und die Kosten von Antidepressiva sind in den letzten fünf Jahren gestiegen. Welche Daten benötigen Sie, um die Gründe für diese Entwicklung zu bestimmen sowie zu bewerten, ob dies zu positiven oder negativen Gesundheits-Outcomes geführt hat?

Welche Daten eignen sich zur Arzneimittelverbrauchs- messung?

Arzneimittelverbrauchskette; Data Warehouses; andere Quellen; Evaluation des Arzneimittelverbrauchs; Pharmakoökonomie

Die Arzneimittelverbrauchskette besteht aus folgenden Elementen: Beschaffung, Lagerung, Vertrieb, Verordnung, Patientencompliance und Bewertung der Behandlungs-Outcomes. Diese Bereiche sind in den meisten Ländern reguliert. Daten zum Arzneimittelverbrauch werden auf nationaler, regionaler und lokaler Ebene sowie in Gesundheitseinrichtungen und Privathaushalten erhoben und können aus quantitativen oder qualitativen Studien stammen. Quantitative Daten können zur Beschreibung des Ist-Zustands und von Verordnungs- und Verbrauchstrends auf unterschiedlichen Ebenen des Gesundheitssystems dienen.

Quantitative Daten können Routinedaten sein oder aus statistischen Erhebungen stammen. Qualitative Studien bewerten, ob der Arzneimittelverbrauch angemessen ist; dazu werden zumeist Verordnungsdaten mit den Gründen (Indikationen) für die Verordnung verknüpft. Solche Studien werden als Review oder auch Evaluation des Arzneimittelverbrauchs bezeichnet. Mithilfe definierter Kriterien soll dabei im Rahmen eines „therapeutischen Überwachungsverfahrens“ die Versorgungsqualität verbessert werden. Mehr und mehr werden auch die ökonomischen Auswirkungen der klinischen Versorgung und Medizintechnik evaluiert. Daraus hat sich eine eigene Forschungsdisziplin entwickelt, die untersucht, wie sich pharmakotherapeutische Methoden auf die Ressourcennutzung in der Gesundheitsversorgung auswirken: die Pharmakoökonomie (siehe Kapitel 4).

Die Quellen für Arzneimittelverbrauchsdaten unterscheiden sich von Land zu Land, je nachdem, wie ausgereift die Aufzeichnung, Erhebung, Analyse und Veröffentlichung der Daten ist und welche operativen Ziele im jeweiligen Gesundheitssystem damit verfolgt werden.

3.1 Data Warehouses

Die wachsende Bedeutung einer effizienten Nutzung von Gesundheitsressourcen führte zur Entwicklung von Datenbanken, mit deren Hilfe Studien zum Arzneimittelverbrauch durchgeführt werden können, etwa zu Mustern des Arzneimittelverbrauchs oder zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Er-

hoben werden u. a. Umsatzdaten, Daten zu Marktbewegungen auf verschiedenen Ebenen der Distributionskette, pharmazeutische und medizinische Abrechnungsdaten oder Rezeptstichproben. Die Datenbanken können internationale, nationale oder lokale Daten umfassen. Sie können mit Diagnosen verknüpft sein oder auch nicht. Diagnoseverknüpfte Daten erlauben Analysen des Arzneimittelverbrauchs nach Patienteneigenschaften, therapeutischen Gruppen, Krankheiten und in einigen Fällen sogar klinischen Outcomes. Eine sinnvolle Analyse setzt voraus, dass die Quellen und die Datenstruktur richtig interpretiert werden.

3.2 Daten der Arzneimittel-Aufsichtsbehörden

Arzneimittelzulassung; Arzneimittelimport

Die Arzneimittel-Aufsichtsbehörden haben den gesetzlichen Auftrag, in ihrem Land die Verfügbarkeit von sicheren, wirksamen und qualitativ hochwertigen Arzneimitteln sicherzustellen. Sie halten Daten über im jeweiligen Land zugelassene, vom Markt genommene und zurückgerufene Arzneimittel vor. Die Aufsichtsbehörden sind außerdem für die Inspektion sowie die Durchsetzung von Gesetzen und Verordnungen zuständig und verantwortlich für die Überwachung des Arzneimittelimports und die Zulassung von Arzneimitteln.

Aufsichtsbehörden können daher Daten über die Anzahl der im betreffenden Land zugelassenen Arzneimittel liefern. Erteilt die Behörde Importgenehmigungen und überwacht sie den Import, erhebt sie Daten über den Arzneimitteltyp (d. h. Generikum oder Originalprodukt), das Importvolumen, den Importhafen, das Herstellungsland, die Chargennummer und das Haltbarkeitsdatum. Sofern die Daten die Gesamt-Importmenge widerspiegeln, sind Schätzungen über die Menge der im Umlauf befindlichen Arzneimittel für definierte Zeiträume und verschiedene therapeutische Gruppen möglich.

Ist die Dokumentation unvollständig und werden nicht alle Transaktionen erfasst, kann es schwierig sein, korrekte Schätzungen vorzunehmen. Schmuggelware oder illegal ins Land gebrachte Ware sind natürlich nicht in den Daten enthalten.

3.3 Vertriebsdaten

Arzneimittelimport; Herstellung vor Ort; Zoll

Bei Arzneimittelimporteuren, Großhändlern oder Herstellern vor Ort sind eventuell Vertriebsdaten erhältlich. In Ländern, wo Importgenehmigungen

oder -lizenzen der Arzneimittel-Aufsichtsbehörden oder Gesundheitsministerien notwendig sind, können entsprechende Daten unter Umständen bei diesen Behörden beschafft werden. Auch Zollbehörden erheben Daten über die verzollten Waren. Die von Zollbehörden verwendeten Codes enthalten jedoch nicht alle relevanten Informationen. Die für die Erhebung von Verbrauchssteuern zuständigen Ämter können ebenfalls Informationen über das Produktionsvolumen und den Vertrieb von vor Ort produzierten Arzneimitteln liefern.

Daten aus diesen Quellen können im Allgemeinen genutzt werden, um Gesamtmenge, Herkunft und Typ (Generikum oder Originalprodukt) bestimmter Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen zu beschreiben.

In Ermangelung eines nationalen Mechanismus für die direkte Erfassung von Produktions- und Importdaten wird der Großhandel zu einer wichtigen Informationsquelle über den Arzneimittelmarkt. Daten aus dieser Quelle sind insofern zuverlässig, als meist nur der Großhandel Arzneimittel legal importieren darf. In einigen Ländern dürfen auch medizinische, zahnmedizinische und Tierarztpraxen sowie Apotheken pharmazeutische Produkte importieren. Meist sind umfassende Daten aus diesen Quellen jedoch sehr schwer erhältlich, selbst wenn die Aufsichtsbehörden ein Berichtswesen vorsehen. Beschaffungen durch öffentliche Stellen werden meist angemessen dokumentiert, umfassen jedoch nur Daten über den öffentlichen Sektor.

3.4 Prozessdaten

Verordnungsdaten; Abgabedaten der Apotheken; Indikatoren des Arzneimittelverbrauchs; (aggregierte) Daten aus Gesundheitseinrichtungen

Daten von Einrichtungen des Gesundheitswesens können genutzt werden, wenn man bestimmte Aspekte der Gesundheitsversorgung und des Arzneimittelverbrauchs evaluieren sowie Indikatoren zu Verordnungsverhalten und Patientenversorgung entwickeln will. Anhand dieser Indikatoren kann man bestimmen, wo es Probleme bei der Anwendung von Arzneimitteln gibt, Mechanismen zur Überwachung und Kontrolle finden sowie die Leistungserbringer dazu motivieren, sich an bewährte Standards des Gesundheitswesens zu halten.

3.4.1 Verordnungsdaten

Verordnungsdaten stammen meist aus Rezepten für ambulante und stationäre Patienten. Liegen die Rezepte in maschinenlesbarer Form vor, sind die Daten leicht zu gewinnen. Auch Trendanalysen können damit erstellt werden. In

Ermangelung von Datenbanken werden Verordnungsdaten auch aus Patientenakten oder Patientenbefragungen gewonnen oder aus Apotheken und anderen Arzneimittel-Abgabestellen beschafft.

Rezeptdaten liefern die folgenden Informationen: Patientendemografie, Name des Arzneimittels, Darreichungsform, Stärke, Dosierung, Häufigkeit der Einnahme und Dauer der Behandlung. Sind auf den Rezepten auch Diagnosen verzeichnet – was insbesondere bei Krankenhauspatienten der Fall ist – können Arzneimittelverbrauch und Indikation miteinander verknüpft werden. Außerdem können Trends beim Verbrauch bestimmter Arzneimittel und bei bestimmten Krankheiten verfolgt werden. So kann beispielsweise anhand von personenbezogenen Krankenhausdaten die ungezielte Behandlung von Infektionen den Behandlungen, die auf einer mikrobiologischen Untersuchung basieren, gegenübergestellt werden. Diese Informationen können – gute Datenqualität vorausgesetzt – den Patientenakten entnommen werden.

Rezeptdaten sind eine gute Informationsquelle zur Bestimmung einiger durch die WHO empfohlener Indikatoren des Arzneimittelverbrauchs. Dazu gehören:

- die durchschnittliche Anzahl der Arzneimittel je Rezept,
- der Prozentsatz der Arzneimittel, die mit ihrem generischen Namen verordnet werden,
- der Prozentsatz der Patientenkontakte, bei denen ein Antibiotikum verordnet wird,
- der Prozentsatz der Patientenkontakte, bei denen eine Injektion verordnet wird,
- der Prozentsatz der verordneten Arzneimittel, die in einer Wirkstoffliste enthalten sind,
- durchschnittliche Arzneikosten je Patientenkontakt.

Mithilfe von Verordnungsdaten kann die PDD bestimmt werden, die von der DDD abweichen kann. Die DDD beruht auf in den SPC (standard product characteristics) empfohlenen Dosierungen, die aufgrund von klinischen Outcome-Daten aus kontrollierten klinischen Studien festgelegt wurden. Die PDD ist dagegen variabel und hängt von Faktoren wie Krankheitsschweregrad, Körpergewicht, ethnischen Unterschieden in der Verstoffwechslung von Wirkstoffen und der Verordnungskultur des Leistungserbringers ab. Mithilfe der DDD können Vergleiche zwischen den Arzneigruppen angestellt werden, da die Daten um Unterschiede bei Verordnungskultur und erhältlichen Stärken eines Mittels bereinigt werden.

In einigen Ländern gibt es gesetzliche Mindestaufbewahrungsfristen für Rezepte. Werden diese Vorschriften eingehalten, können die Apotheken

Verordnungsdaten liefern. In vielen Entwicklungsländern werden diese Regeln jedoch nicht immer eingehalten. In Ländern, wo Rezeptdaten in maschinenlesbarer Form vorgehalten werden, sind diese je nach Struktur der Datenbank vergleichsweise leicht zu gewinnen.

3.4.2 Daten aus Apotheken

Die Abgabe von Arzneimitteln ist ein Prozess, an dessen Ende der Kunde eine Apotheke mit einer definierten Menge von einem oder mehreren Medikamenten und den dazugehörigen Anwendungshinweisen verlässt. Die Menge der abgegebenen Arzneimittel hängt von ihrer Verfügbarkeit ab. Daten aus Apotheken und anderen Arzneimittel-Abgabestellen können u. a. folgende Informationen enthalten:

- verordnete Arzneimittel,
- verordnete Dosierungen,
- durchschnittliche Anzahl der Verordnungen je Rezept,
- Prozentsatz der Verordnungen, die tatsächlich abgegeben wurden (ein Indikator für Verfügbarkeit),
- Prozentsatz der korrekt beschrifteten Arzneimittel,
- Menge der abgegebenen Medikamente und
- Kosten je Verordnung oder je Rezept.

Die Rezeptdaten liegen in den Apotheken entweder in Papierform oder in maschinenlesbarer Form vor.

3.4.3 Aggregierte Daten

In Krankenhäusern und anderen Gesundheitseinrichtungen gibt es zahlreiche Datenquellen, die Arzneimittelverbrauchsdaten in aggregierter Form enthalten. Zu diesen Quellen gehören Beschaffungsdokumente, Großhandelsregister, Warenbestandsregister und Abgabedaten der Apotheken, Aufzeichnungen über falsche Medikation, unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln und Patientenakten. Diese Datenquellen können Informationen über verschiedene Aspekte des Arzneimittelverbrauchs liefern, u. a.:

- die Kosten individueller Arzneimittel und Arzneimittelgruppen,
- die Arzneimittel, die am häufigsten oder am seltensten angewendet werden,
- die teuersten Arzneimittel,
- den Pro-Kopf-Verbrauch bestimmter Mittel,
- Vergleiche zwischen zwei oder mehr Arzneimitteln mit der gleichen Indikation,

- die Prävalenz von unerwünschten Wirkungen,
- die Prävalenz von falschen Arzneimittelverordnungen und
- den Prozentsatz des Arzneimittelbudgets, der für bestimmte Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen ausgegeben wird.

Mit aggregierten Daten kann man den Verbrauch eines bestimmten Arzneimittels mit dem eines anderen Mittels oder mit dem Verbrauch in anderen Krankenhäusern, Regionen oder Ländern vergleichen.

3.4.4 OTC (over the counter)-Präparate und Arzneimittel der Selbstmedikation

Apotheker und Betreiber von anderen Arzneimittel-Abgabestellen können freiverkäufliche oder in der Apotheke zubereitete rezeptfreie Arzneimittel empfehlen. Daten über solche Medikamente sind – insbesondere in Ländern mit schwacher Arzneimittelregulierung und schlechter Datenerfassung – schwer erhältlich. Liegen solche Informationen aber z. B. in Form von Inventur- und Abgaberegistern vor, können sie Einblick in die Strukturen und Muster des Arzneimittelverbrauchs verschaffen.

3.4.5 Verordnungen über Telefon und Internet

In einigen Ländern können Ärzte telefonisch verordnen. Vor allem in Industrieländern ist zudem auch eine Verordnung und Abgabe von Arzneimitteln über das Internet möglich. Die meisten Internetverordnungen betreffen Nahrungsergänzungstoffe und pflanzliche Zubereitungen. Wie am Beispiel von Sildenafil (Viagra®) zu beobachten ist, werden jedoch auch andere Medikamente zunehmend via Internet vertrieben. Zur Erhebung von Daten über diese neue Art der Geschäftsabwicklung müssen noch Mittel und Wege gefunden werden.

3.5 Daten aus dem Umfeld der Patienten

Haushaltssurvey; Compliance (Befolgung von Therapieanweisungen); Arzneimittelverbrauch

Die in den Haushalten vorhandenen Arzneimittel wurden entweder vom Arzt verordnet, in Einrichtungen des Gesundheitswesens abgegeben, in einer Apotheke (mit oder ohne Rezept) erworben oder sind OTC-Präparate. Die Arzneimittel wurden entweder zur Behandlung einer akuten Krankheit verordnet oder sind von einer früheren Verordnung übrig geblieben. Es ist nicht ungewöhnlich, dass Patienten die Anweisungen zur Einnahme ihrer Medikamente nicht

befolgen. Abgabedaten und Verbrauchsdaten stimmen deshalb nicht immer überein, weil sie nicht um die Non-Compliance bereinigt wurden.

Der Arzneimittelverbrauch von ambulanten Patienten wird am besten durch Haushaltssurveys ermittelt, wobei die übrig gebliebenen Tabletten gezählt werden oder mithilfe spezieller elektronischer Geräte berechnet wird, wie häufig ein bestimmtes Arzneimittel eingenommen wurde. Der Arzneimittelverbrauch von Krankenhauspatienten wird gemessen, indem die Behandlungsunterlagen ausgewertet werden.

Sowohl für ambulante als auch für stationäre Patienten kann der Verbrauch eines bestimmten Arzneimittels für eine bestimmte Population in DDD aggregiert werden. Die Verwendung von DDD hat den Vorteil, dass z. B. ein Vergleich zwischen ambulanten und stationären Patienten möglich ist. Zudem können Daten über verschiedene Darreichungsformen und generische Äquivalente desselben Wirkstoffs aggregiert werden.

3.6 Evaluation des Arzneimittelverbrauchs

Ausschüsse zu Arzneimitteln und Therapiefragen; prospektive Evaluation; retrospektive Evaluation; Kriterienfestsetzung

Bei der Evaluation des Arzneimittelverbrauchs wird dieser kontinuierlich, systematisch und kriterienbasiert bewertet. Sie soll sicherstellen, dass Arzneimittel richtig angewendet und Fehlentwicklungen beim Arzneimittelverbrauch identifiziert werden. Bei richtiger Anwendung kann sie zu einer sinnvollen Arzneitherapie beitragen, indem diese Fehlentwicklungen korrigiert werden. Zudem können der tatsächliche Prozess der Anwendung oder Abgabe eines Medikaments an den Patienten (u. a. Indikationen, Auswahl des Arzneimittels, Applikationsweg, Behandlungsdauer und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln) sowie die Outcomes der Behandlung evaluiert werden (z. B. geheilte Patienten oder verbesserte Werte eines klinischen Parameters).

Ziele der Evaluation des Arzneimittelverbrauchs sind u. a.:

- sicherzustellen, dass die Arzneitherapie gültigen Behandlungsstandards entspricht,
- die Arzneimittelkosten zu kontrollieren,
- Fehlentwicklungen bei der Anwendung von Arzneimitteln zu verhindern,
- die Wirkung der Arzneitherapie zu evaluieren sowie
- zu identifizieren, auf welchen Gebieten niedergelassene Ärzte der Weiterbildung bedürfen.

In Abschnitt 3.4 wurde beschrieben, welche Datenquellen für eine Evaluation des Arzneimittelverbrauchs zur Verfügung stehen (u. a. Verordnungsinformatoren, Abgabedaten und aggregierte Daten). Die Hauptdatenquelle sind jedoch Patientenakten. Die im jeweiligen Land zuständigen Behörden, Ausschüsse oder Gremien führen Untersuchungen des Arzneimittelverbrauchs in Krankenhäusern oder anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens durch. Sie sind beispielsweise für die Festsetzung von Richtlinien, Kriterien, Indikatoren und Schwellenwerten für die Evaluation verantwortlich. Dabei können sowohl prospektiv (zum Zeitpunkt der Abgabe oder Anwendung des Arzneimittels) als auch retrospektiv (Auswertung von Patientenakten oder anderen Datenquellen) erhobene Arzneimittelverbrauchsdaten evaluiert werden.

Zu den üblichen Kriterien bei prospektiven Studien gehören:

- Indikationen,
- Auswahl der Arzneimittel,
- verordnete Dosierungen,
- Darreichungsform und Applikationsweg,
- Therapiedauer,
- Kosten,
- Mehrfachmedikation,
- abgegebene Menge,
- Kontraindikationen,
- Therapie-Outcome,
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen,
- Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

Zu den Kriterien bei retrospektiven Studien gehören u. a.:

- Evaluation der Indikationen,
- Überwachung der Anwendung hochpreisiger Arzneimittel,
- Vergleich des Ordnungsverhaltens der Ärzte,
- Zuzahlungen der Patienten,
- unerwünschte Wirkungen sowie
- Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

Einige der oben genannten Kriterien können in Datenbanken eingebunden werden, sodass alle Elemente evaluiert werden können, die nicht den anerkannten Richtlinien entsprechen. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, muss eine ausreichend große Datenmenge ausgewertet werden. Als Minimum gelten 50 bis 75 Patientenakten je Einrichtung. Die Anzahl der Pati-

entenakten in der Stichprobe hängt jedoch von der Größe der Einrichtung und der Anzahl der verordnenden Ärzte ab.

3.7 Weiterführende Literatur

How to investigate drug use in health facilities: Selected drug use indicators. Genf, World Health Organization, 1993 (unveröffentlichtes Manuskript WHO/DAP/93.1; auf Anfrage beim Department of Essential Drugs and Medicines Policy, World Health Organization, CH-1211 Genf erhältlich).

3.8 Übungen

Übung 3

Prüfen Sie die im Arbeitsblatt (Schaubild 2) aufgeführten Datenquellen. Nehmen Sie an, Sie wollen den Antibiotikaverbrauch in Ihrem Land untersuchen. Notieren Sie in Spalte 2 bzw. 3 des Arbeitsblatts, (1) welche brauchbaren Informationen aus jeder Quelle zu gewinnen sind, und (2) mögliche Vor- und Nachteile der von Ihnen angeführten Daten.

Berücksichtigen Sie bei der Beurteilung der Vor- und Nachteile der Daten folgende Fragen:

- Wie relevant sind die Daten in Hinblick auf den Antibiotikaverbrauch?
- Wie leicht sind diese Daten in Ihrem Land zu erheben?
- Was kostet die Erhebung und Aufbereitung der Daten und wie lange dauert dies?
- Wie zuverlässig sind die Daten?

Schaubild 2: Datenquellen zur Untersuchung des Arzneimittelverbrauchs

Datenquelle	Erhältliche Informationen	Vor- und Nachteile
Arzneimittelimportdokumente		
Arzneimittellieferungen an Einrichtungen des Gesundheitswesens – Bestellungen und/oder Lieferscheine		
Sekundärdaten aus älteren Studien		
Inventurlisten von Apotheken		
Verkaufsbelege von Apotheken		
Große Datenbanken von Krankenhäusern oder Krankenversicherungen		
Verkaufsbelege von privaten Arzneimittel-Abgabestellen		
Gemeinde- oder Haushaltssurveys		
Produktsortiment von Arzneimittelherstellern		
Andere Quellen		

Ökonomische Aspekte des Arzneimittelverbrauchs (Pharmakoökonomie)

Pharmakoökonomie; Kostenarten; Kostenminimierungsanalyse; Kosten-Effektivitäts-Analyse; Kosten-Nutzen-Analyse; Kosten-Nutzwert-Analyse

4.1 Einführung

Die Kosten für Arzneimittel sind für einen nicht unbeträchtlichen Anteil der Gesamtausgaben im Gesundheitswesen verantwortlich: in Industrieländern sind dies etwa 10–15%, in einigen Entwicklungsländern sogar bis zu 30–40%. Die Arzneimittelkosten müssen jedoch im Zusammenhang der Gesamt-(netto-)kosten des Gesundheitssystems betrachtet werden. Arzneimittel kosten Geld, ihre Anwendung kann jedoch in anderen Bereichen auch Kosten einsparen. Die Ausgaben für ein bestimmtes Arzneimittel können z. B. durch Kosteneinsparungen in folgenden Bereichen ausgeglichen werden:

- Verbrauch anderer Arzneimittel,
- Krankenhaushäufigkeit oder -verweildauer,
- Anzahl der Arztbesuche,
- Verwaltungs- und Laborkosten verglichen mit den Kosten, die durch die Anwendung anderer Arzneimittel zur Behandlung derselben Krankheit verursacht werden.

Um die tatsächlichen Kosten zu bestimmen, die dem Gesundheitssystem für ein bestimmtes Arzneimittel entstehen, müssen deshalb die Kosten für die Beschaffung des Arzneimittels sowohl mit Kosteneinsparungen an anderer Stelle als auch mit den zusätzlich gewonnenen Gesundheitseffekten verrechnet werden. Andererseits können kurz- und insbesondere langfristig Kosten durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen entstehen.

Um abzuschätzen, wie kostengünstig die Anwendung eines Arzneimittels ist, müssen die erzielten Gesundheitseffekte gegen die zusätzlichen Nettokosten abgewogen werden. Dieser Vergleich wird in der Gesundheitsökonomie als inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis (ICER; incremental cost-effectiveness ratio) bezeichnet, das die zusätzlichen Nettokosten des Zusatznutzens gegenüber einer anderen Therapieform angibt.

Die steigenden Kosten der medizinischen Versorgung im Allgemeinen und die Arzneimittelkosten im Besonderen sind derzeit in allen Gesundheitssystemen ein Grund zur Besorgnis. Es geht generell darum, eine qualitativ hoch-

wertige Leistungserbringung bei begrenzten finanziellen Ressourcen sicherzustellen. Die Entscheidungsträger müssen bei der Formulierung und Umsetzung ihrer politischen Linie auf klinisch-ökonomische Daten zurückgreifen. Zu den ökonomischen Konzepten, die bei der Entscheidungsfindung angewendet werden, gehören die Kostenminimierung, die Kosteneffektivitätsanalyse, die Kosten-Nutzen-Analyse und die Kosten-Nutzwert-Analyse.

4.2 Kostenminimierungsanalyse

Mithilfe einer Kostenminimierungsanalyse wird ermittelt, welches bei gleichem Behandlungsergebnis das kostengünstigste Arzneimittel oder die kostengünstigste Therapieform ist. Dazu zählen auch die Kosten für die Zubereitung und Verabreichung einer Arzneidosis. Dieses Verfahren wird bei der Evaluierung der Kosten für ein bestimmtes Arzneimittel am häufigsten angewendet. Die Kostenminimierungsanalyse kann nur zum Vergleich zweier Mittel mit gleicher Wirkung und gleicher Dosierung eingesetzt werden, etwa dann, wenn generische und therapeutische Äquivalente oder „Me-too“-Präparate verglichen werden. In vielen Fällen liegt jedoch zwischen zwei Produkten keine verlässliche Äquivalenz vor, und wenn keine therapeutische Äquivalenz nachgewiesen werden kann, ist die Kostenminimierungsanalyse kein geeignetes Instrument.

Wenn nicht nachgewiesen werden kann, dass ein neues Behandlungsverfahren sicherer oder wirksamer als ein bereits eingeführtes Verfahren ist (d. h. wenn kein Zusatznutzen vorliegt), wäre normalerweise derselbe Preis wie für das herkömmliche Behandlungsverfahren gerechtfertigt. Ein Beispiel wäre die Einführung eines neuen ACE-Hemmers mit im Wesentlichen denselben Eigenschaften wie die bereits auf dem Markt befindlichen Arzneimittel derselben Klasse; der Preis für das neue Mittel würde dem der bereits vorhandenen Arzneimittel entsprechen. Dies ist jedoch oft nicht so einfach wie es erscheint, da durch klinische Studien nachgewiesen werden muss, durch welche Dosierung der beiden Arzneimittel eine äquivalente Wirkung erzielt wird. Alternativ könnte man die PDD der beiden Arzneimittel zur Preisfestsetzung verwenden. Dies ist ein pragmatischer Ansatz, der aber voraussetzt, dass die beiden Arzneimittel tatsächlich bei äquivalenter Dosierung gleich wirksam sind, was nicht immer der Fall ist.

4.3 Kosteneffektivitätsanalyse

Die Kosteneffektivitätsanalyse beinhaltet eine umfassendere Betrachtung der Arzneimittelkosten. Während Kosten in Geldeinheiten gemessen werden,

wird Effektivität unabhängig von den Kosten bestimmt und kann in Form von klinischen Outcomes gemessen werden, etwa die Überlebenszeit oder die Anzahl der geheilten Patienten oder verhinderten Komplikationen.

Die Kosteneffektivitätsanalyse misst die inkrementellen, d. h. zusätzlichen Kosten, die dadurch entstehen, dass ein zusätzlicher Gesundheitsnutzen erzielt wird. Dieser wird in Form eines bestimmten Gesundheits-Outcomes gemessen, das je nach Indikation des Arzneimittels variiert. Beispiele für ein inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis (ICER) sind:

- die Kosten je zusätzlicher Patient, der eine Senkung des Blutdrucks um 10 mm Hg aufweist,
- die Kosten je zusätzlicher Asthmapatient, dessen Verbrauch an oralen Corticosteroiden gesunken ist,
- die Kosten je zusätzliche Vermeidung eines Falls von fieberiger Neutropenie oder
- die Kosten je zusätzliche vermiedene akute Abstoßungsreaktion bei nierentransplantierten Patienten.

Es ist schwierig, die relative Kostengünstigkeit innerhalb einer Arzneimittelgruppe und einer Reihe von Gesundheits-Outcomes wie die oben beispielhaft genannten abzuwägen.

4.4 Kosten-Nutzwert-Analyse

Die Kosten-Nutzwert-Analyse versucht, die Kosten auf den erreichten „Nutzwert“ zu beziehen, der in Form von Lebensdauer und Lebensqualität gemessen wird. Dieses Analyseverfahren ist umstritten, weil es schwierig ist, dem Gesundheitszustand oder seiner Besserung einen messbaren Wert zuzuweisen, da dieser von verschiedenen Individuen oder Gesellschaften unterschiedlich wahrgenommen wird. Im Gegensatz zur Kosten-Nutzen-Analyse wird eine Kosten-Nutzwert-Analyse durchgeführt, um zwei verschiedene Arzneimittel oder Behandlungsverfahren zu vergleichen, deren Nutzen verschieden sein kann.

Die Kosten-Nutzwert-Analyse drückt Kostengünstigkeit in Form einer einzigen Art von Gesundheits-Outcome aus. Das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis wird meist in Zusatzkosten je zusätzlich gewonnenes qualitätsgewichtetes Lebensjahr (QALY; quality-adjusted life year) gemessen. Dieser Ansatz berücksichtigt sowohl eine gestiegene Überlebensdauer (gewonnene Lebensjahre) als auch eine Verbesserung der Lebensqualität (mit oder ohne gestiegene Überlebensdauer): Eine gestiegene Lebensqualität wird als „Nutzwert“ auf einer Skala von 0 (verstorben) bis eins (bestmögliche Lebensqualität) gemessen. Eine um ein Jahr gestiegene Lebensdauer (ohne Verbes-

serung der Lebensqualität) oder eine fünf Jahre währende Verbesserung der Lebensqualität von 0,5 auf einen Wert von 0,7 entsprächen jeweils einem gewonnenen QALY. Dies erlaubt Vergleiche unterschiedlicher Gesundheits-Outcomes, jedoch muss eine Bewertung der mit bestimmten Outcomes verbundenen gewonnenen Lebensqualität (Nutzwert) vorgenommen werden. Mithilfe des inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisses lassen sich die Kosten eines verbesserten Gesundheitszustands durch eine Arzneitherapie mit den Kosten anderer Behandlungserfahren (z. B. Operationen oder Mammografie-Screening) vergleichen. Damit kann die Bewertung, wie kostengünstig die Anwendung eines bestimmten Arzneimittels ist, in einem größeren Zusammenhang erfolgen.

4.5 Kosten-Nutzen-Analyse

Bei der Kosten-Nutzen-Analyse werden sowohl zusätzliche Kosten als auch Outcomes in Geldeinheiten ausgedrückt. Sie erlaubt damit die direkte Kalkulation der Nettokosten eines Gesundheits-Outcomes. Der Gewinn eines (Über-)Lebensjahrs kann in Kosten des produktiven Werts dieses Lebensjahrs für die Gesellschaft (z. B. das Durchschnittsgehalt) ausgedrückt werden. Um die gewonnene Lebensqualität zu bewerten, wird u. a. die so genannte Zahlungsbereitschaft („willingness-to-pay“) gemessen, also der Betrag, den Individuen für einen Gewinn an Lebensqualität zu zahlen bereit wären. Die Methoden zur Bewertung von Gesundheits-Outcomes in Geldeinheiten sind jedoch umstritten, sodass die Kosten-Nutzen-Analyse in pharmakoökonomischen Untersuchungen bislang nicht sehr verbreitet ist.

Ökonomische Analysen wie die oben beschriebenen können auf Studien oder Modellen basieren. Im Rahmen von klinischen Studien werden Zusatznutzen und Ressourcenverbrauch gemessen, um das ICER zu kalkulieren. Dies ist jedoch bei Arzneimitteln eher nicht so relevant wie bei anderen Produkten. Bei einer Modellanalyse werden Nutzen und Ressourcenverbrauch auf eine lokale klinische Umgebung übertragen und über einen längeren Zeitraum als bei einer klinischen Studie untersucht. Dies ist besonders dann wichtig, wenn der Nutzen einer Behandlung erst zu einem späteren Zeitpunkt eintritt. Zwei Beispiele hierfür sind die Verhinderung von Leberkarzinomen oder Transplantationen bei Hepatitis-C-Patienten und die Lebensverlängerung von Bluthochdruck-Patienten. In klinischen Studien werden als Surrogatparameter kurzfristige Outcomes gemessen (erfolgreiche Bekämpfung eines Virus bzw. Senkung des Blutdrucks); diese müssen dann modellhaft auf die längerfristigen Outcomes übertragen werden, die für Patienten und Politiker von größerer Bedeutung sind.

4.6 Weiterführende Literatur

- How to investigate drug use in health facilities: Selected drug use indicators. Genf, World Health Organization, 1993 (unveröffentlichtes Manuskript WHO/DAP/93.1; auf Anfrage erhältlich bei: Department of Essential Drugs and Medicines Policy, World Health Organization, CH-1211 Genf).
- Schulman KA et al. Pharmacoeconomics: Economic evaluation of pharmaceuticals. In: Strom B. ed. Pharmacoeconomics, 3. Auflage. J Wiley, Chichester 2000.

4.7 Übungen

Übung 4: Vergleich von Antihypertonika

Sie erwägen, zur Behandlung der Hypertonie einen neuen Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten einzusetzen. Das Mittel wird einmal täglich eingenommen und wurde in klinischen Studien gegen Enalapril und Losartan getestet. Dabei zeigte sich, dass es eine ähnlich starke Bluthochdrucksenkung wie diese Mittel bewirkt. Auf der Liste erstattungsfähiger Arzneimittel findet sich bereits der Alpha-Adrenorezeptor-Antagonist Prazosin; eine Nachfrage beim Hersteller ergibt jedoch, dass das neue Mittel nicht gegen Prazosin getestet wurde. Die Kosten je Monatsbedarf der bereits zugelassenen Arzneimittel betragen für Prazosin etwa 18 \$, für Enalapril 28 \$ und für Losartan 35 \$. Außerdem sind Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten und Thiazid-Derivate erstattungsfähig, und zwar zu monatlichen Kosten von etwa 8 \$. Das neue Mittel wurde jedoch auch gegen diese Mittel nicht getestet. Wie würden Sie den Preis für den neuen Alpha-Antagonisten festsetzen?

Übung 5: Thrombolytika bei akutem Myokardinfarkt (streng hypothetisch)

Sie sind zum Mitglied des Arzneimittelausschusses eines großen akademischen Lehrkrankenhauses in Sydney ernannt worden. Ein Hauptpunkt auf der Tagesordnung der nächsten Ausschusssitzung ist der Vorschlag, eine Empfehlung zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts abzugeben. Sie wurden gebeten, eine Evaluation vorzunehmen und den Ausschuss in der Frage zu beraten, welches der beiden verfügbaren Arzneimittel im Sinne der Kosteneffektivität die bessere Wahl ist.

Im ersten Entwurf der Empfehlung wird die Anwendung des (fiktiven) Thrombozytenaggregationshemmers Thrombase vorgeschlagen. Sie haben vor kurzem erfahren, dass ein neues Arzneimittel namens Klotgon auf dem Markt ist. Die beiden Mittel wurden in einer großen randomisierten Studie verglichen, wobei die Mortalität als primäres Outcome 30 Tage nach der Randomisierung gemessen wurde (Tabelle 3).

Tab. 3: Mortalität und Kosten von Thrombase und Klotgon	
Outcomes bei 100 Patienten	
Keine Behandlung	15 Patienten sind verstorben
Thrombase	10 Patienten sind verstorben
Klotgon	7 Patienten sind verstorben
Arzneimittelkosten je Patient	
Thrombase	200 \$
Klotgon	1.000 \$
WIdO	Nach: World Health Organization. <i>Introduction to Drug Utilization Research</i> . Oslo 2003.

Sie wissen, dass die mittlere Überlebensdauer nach primär überlebtem Myokardinfarkt acht Jahre beträgt.

Beantworten Sie die folgenden Fragen. Bereiten Sie sich darauf vor, Ihre Ergebnisse bei der nächsten Ausschusssitzung zu präsentieren.

- Nehmen Sie an, das Krankenhausbudget wäre unbegrenzt und es sollen 1.000 Patienten behandelt werden: Wie viele Leben könnten durch die Behandlung mit Thrombase gerettet werden, wie viele Patienten würden ohne Behandlung sterben? Wie viele Leben könnten bei den mit Klotgon behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die nicht behandelt werden, gerettet werden?
- Nehmen Sie an, das Krankenhausbudget für die Beschaffung von Thrombolytika betrüge 200.000 \$: Wie viele Patienten könnten mit den beiden Arzneimitteln behandelt werden und wie viele Leben

könnten im Vergleich zu Patienten, die nicht behandelt werden, jeweils gerettet werden?

- c) Welches sind für die beiden Thrombolytika jeweils die inkrementellen Kosten je gerettetes Leben, im Vergleich zu Patienten, die nicht behandelt werden?
- d) Wie lautet für die beiden Thrombolytika jeweils das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis, ausgedrückt in inkrementellen Kosten je gewonnenes Lebensjahr, im Vergleich zu Patienten, die nicht behandelt werden?
- e) Wie lautet das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis für Klotgon im Vergleich zu Thrombase?
- f) Welche Empfehlung sprechen Sie aus?

Übung 6: Vergleich von unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin

Ihr Beitrag zur Empfehlung einer kostengünstigen Behandlung des akuten Myokardinfarkts wurde sehr positiv bewertet und Sie verbleiben im Arzneimittelausschusses des oben genannten Krankenhauses. Ein Tagesordnungspunkt der nächsten Sitzung betrifft die Empfehlung einer Pharmareferentin, zur Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris niedermolekulares Heparin anstelle von unfraktioniertem Heparin einzusetzen. Sie präsentiert die Ergebnisse einer klinischen Studie, die im New England Journal of Medicine veröffentlicht worden sind. Die Outcomes wurden 30 Tage nach der Randomisierung gemessen (Tabelle 4).

Tab. 4: Mortalität und Risiken von niedermolekularem und unfractioniertem Heparin

Outcome	Niedermolekulares Heparin	Unfractioniertes Heparin	p-Wert
Kombiniertes Mortalitätsrisiko durch akuten Myokardinfarkt (AMI) oder instabile Angina pectoris	318/1607 (19,8%)	364/1564 (23,3%)	0,016
Perkutane Revaskularisation (PTCA) (1.390 \$ je Maßnahme)	236/1607 (14,7%)	293/1564 (18,7%)	0,002
Große Blutungen	102/1569 (6,5%)	107/1528 (7,0%)	0,57
Geringe Blutungen	188/1580 (11,9%)	110/1528 (7,2%)	<0,001

WidO Nach: World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. Oslo 2003.

Sie prüfen, welche Kosten durch die Beschaffung der beiden Mittel und Überwachung der Behandlung verursacht werden und kommen zu folgenden Ergebnissen (Tabelle 5):

Tab. 5: Therapiekosten von niedermolekularem und unfractioniertem Heparin

	Niedermolekulares Heparin	Unfractioniertes Heparin
Monatliche Arzneimittelkosten	72,20 \$	27,09 \$
Monatliche Kosten der Überwachung der antithrombotischen Wirkung	Keine	5 Tests je Patient à 12,40 \$

WidO Nach: World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. Oslo 2003.

Beantworten Sie die folgenden Fragen. Bereiten Sie sich darauf vor, Ihre Ergebnisse bei der nächsten Ausschusssitzung zu präsentieren.

- a) Berechnen Sie das relative Risiko des kombinierten (dreifachen) Endpunkts bei Patienten, die niedermolekulares Heparin erhalten haben im Vergleich zu Patienten, die unfractioniertes Heparin erhalten haben.
- b) Berechnen Sie die Risikodifferenz und die Anzahl der Patienten, die mit niedermolekularem Heparin behandelt werden müssen, um ein einziges Ereignis zu verhindern, im Vergleich zu den Patienten, die mit unfractioniertem Heparin behandelt werden müssen.
- c) Berechnen Sie das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (ICER) für das häufigste klinische Outcome bei der Behandlung mit niedermolekularem Heparin im Vergleich zur Behandlung mit unfractioniertem Heparin. Berücksichtigen Sie dabei ausschließlich die Arzneimittelkosten.
- d) Berechnen Sie das ICER für das häufigste klinische Outcome bei der Behandlung mit niedermolekularem Heparin im Vergleich zu unfractioniertem Heparin neu, indem Sie auch die Kosten der Überwachung der Heparinbehandlung berücksichtigen.

Übung 7: Vergleich von Celecoxib und Diclofenac

Auf einem Wochenendseminar für die Ärzte Ihres Krankenhauses präsentierte eine Pharmareferentin interessante Ergebnisse zum Vergleich der Sicherheit einiger bekannter Antiphlogistika. In der nächsten Sitzung des Arzneimittelausschusses will der Chefarzt der Rheumatologieabteilung vorschlagen, anstelle von nichtsteroidalen Antiphlogistika den COX-2-Hemmer Celecoxib auf die Arzneimittelliste Ihres Krankenhauses zu setzen. Er wird argumentieren, dass das Krankenhaus eine Menge Geld spart, indem Komplikationen der Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, wie z. B. gastroduodenale Ulcera, verhindert werden. Dieser Punkt wurde nachträglich auf die Tagesordnung des Ausschusses gesetzt. Sie bereiten sich auf die Diskussion vor, indem Sie die Evidenz evaluieren. Im Lancet stoßen Sie auf die folgenden Ergebnisse einer klinischen Studie (Tabelle 6).

Tab. 6: Behandlungsergebnis von Celecoxib und Diclofenac bei rheumatoider Arthritis

Primäre Beurteilung	Celecoxib				Diclofenac			
	Zu Beginn		in Woche 24		Zu Beginn		in Woche 24	
	Mittelwert	Standard-Abweichung	Mittelwert	Standard-Abweichung	Mittelwert	Standard-Abweichung	Mittelwert	Standard-Abweichung
Beurteilung durch den Arzt *	2,9	0,7	2,6	0,8	3,0	0,8	2,6	0,8
Beurteilung durch den* Patienten	3,0	0,8	2,7	0,9	3,1	0,8	2,8	0,9
Anzahl schmerzender Gelenke	20,3	14,4	14,5	14,1	21,7	14,4	16,4	14,7
Anzahl geschwollener Gelenke	14,9	10,2	10,7	10,1	14,3	9,9	10,4	10,0

OPIM
 * Beurteilung auf einer Skala von 1 (sehr gut; symptomfrei mit keinerlei Einschränkungen im täglichen Leben) bis 5 (sehr schlecht; sehr schwere, unerträgliche Symptomatik, Unfähigkeit zur Ausübung alltäglicher Tätigkeiten)
 Nach: World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. Oslo 2003.

Die folgenden Daten zu Komplikationen waren ebenfalls zu finden (Tabelle 7):

Tab. 7: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Celecoxib und Diclofenac			
	Celecoxib (n=212)	Diclofenac (n=218)	p-Wert
Patienten, bei denen Schleimhauterosionen, Ulcera oder beides diagnostiziert wurde			
Magen	38 (18%)	74 (34%)	<0,001
Zwölffingerdarm	11 (5%)	23 (11%)	<0,009
Inzidenz von Ulcera nach Helicobacter-pylori-Status			
Positiver serologischer Test	7/93 (8%)	19/87 (22%)	NS
Negativer serologischer Test	1/97 (1%)	10/100 (10%)	NS
Häufigkeit von Ulcera bei gleichzeitiger Einnahme von Corticosteroiden			
Corticosteroideinnahme	2/80 (3%)	12/102 (12%)	NS
Keine Corticosteroideinnahme	6/132 (5%)	21/116 (18%)	NS
WldO	NS: nicht signifikant		
	Nach: World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. Oslo 2003.		

Aus Ihrer wissenschaftlichen Arbeit wissen Sie außerdem, dass

- ein Prozent der Patienten mit relevanten Komplikationen aufgrund gastrointestinaler Blutungen stationär behandelt werden,
- die Fallkosten für eine stationäre Behandlung gastrointestinaler Blutungen 1.434 \$ betragen,
- zehn Prozent der Patienten mit gastrointestinalen Blutungen versterben,
- die Kosten für die Behandlung mit Celecoxib für 60 x 100 mg Tabletten 50 \$ betragen,
- die übliche Celecoxib-Dosis zweimal täglich 200 mg beträgt,
- die Kosten für die Behandlung mit Diclofenac für 50 x 50 mg Tabletten 11,60 \$ und für 100 x 25 mg Tabletten 14,35 \$ betragen,
- die übliche Diclofenac-Dosis zweimal täglich 50–75 mg beträgt.

Beantworten Sie die folgenden Fragen. Bereiten Sie sich darauf vor, Ihre Ergebnisse bei der nächsten Ausschusssitzung zu präsentieren.

- a) Berechnen Sie das relative Risiko eines gastroduodenalen Ulkus bei Patienten, die mit Celecoxib behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit dem nichtsteroidalen Antiphlogistikum Diclofenac behandelt wurden.
- b) Berechnen Sie die Risikodifferenz und die Anzahl der Patienten, die mit Celecoxib behandelt werden müssen, um ein einziges Ereignis zu verhindern im Vergleich zu Patienten, die mit nichtsteroidalen Antiphlogistika behandelt werden.
- c) Berechnen Sie das ICER für die Vermeidung unerwünschter Wirkungen bei der Behandlung mit Celecoxib im Vergleich zur Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika. Berücksichtigen Sie dabei ausschließlich die Arzneimittelkosten.
- d) Berechnen Sie das ICER für die Vermeidung unerwünschter Wirkungen bei der Behandlung mit Celecoxib im Vergleich zur Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika neu, indem Sie auch die Kosten der Behandlung von gastrointestinalen Blutungen berücksichtigen.

Übung 8: Vergleich von oralem Montelukast und inhalativen Corticosteroiden

Eine kommunale Asthma-Selbsthilfegruppe hat Ihrem Krankenhaus 10 Kartons Montelukast-Tabletten zur Behandlung von erwachsenen Asthmapatienten der Pneumologieabteilung gespendet. Die Gruppe ist der Ansicht, dass dieses Mittel allgemein verfügbar sein sollte, weil es laut des medizinischen Beraters des Sponsors viel wirksamer und leichter anzuwenden sei als die üblichen Inhalationsgeräte. Da es sich um ein relativ neues Mittel handelt, wurde der Arzneimittelausschuss gebeten, eine Einschätzung zu seiner Wirksamkeit abzugeben. Da die Pneumologieabteilung den Antrag stellen wird, das Mittel auf die Arzneimittel-liste des Krankenhauses zu setzen, sobald die Tablettenspende aufgebraucht ist, bittet man Sie um eine Stellungnahme zur Kostengünstigkeit des Mittels in Vergleich zu anderen Asthmamitteln. Bei der Bewertung greifen Sie zunächst auf die folgenden Ergebnisse zurück, die

Tab. 8: Behandlungsergebnis bei Asthma

Endpunkt	Placebo	Beclometason	Montelukast
Veränderung in Prozent FEV ₁	0,7 [-2,3; 3,7]	13,1 [10,1; 16,2]	7,4 [4,6; 10,1]
Veränderung des Asthmascores am Tag	-0,17 [-0,3; -0,05]	-0,62 [-0,75; 0,49]	-0,41 [-5,3; -0,29]
Veränderung des gesamten Verbrauchs von Beta-Adrenorezeptor-Agonisten in Prozent	0,0 [-8,3; 8,3]	-40,0 [-48,5; -31,5]	-23,9 [-31,4; -16,5]
PEFR-Veränderung [l/min] morgens	0,8 [-7,1; 8,6]	39,1 [31,0; 47,1]	23,8 [16,6; 30,9]
PEFR-Veränderung [l/min] abends	0,3 [-7,3; 8,0]	32,1 [24,2; 39,9]	20,8 [13,8; 27,8]
Veränderung bei nächtlichem Aufwachen [Nächte je Woche]	-0,5 [-0,9; -0,1]	-2,4 [-2,8; -2,0]	-1,7 [-2,07; 1,3]
Veränderung bei der Anzahl der Eosinophilen [Zellen x 10 ³ /μl]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-0,07 [-0,12; -0,02]	-0,08 [-0,12; -0,03]
Prozentsatz der Patienten mit Asthmaanfällen	27,3	10,1	15,6

WidO Die Werte sind Mittelwerte [95% CI]. FEV₁ = Forciertes Expirationsvolumen je Sekunde; PEFR = Maximaler Ausatemungsstrom (peak expiratory flow rate)
 Nach: World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. Oslo 2003.

22 Wochen nach Therapiebeginn gemessen wurden (Tabelle 8).

Die Kosten der beiden Arzneimittel betragen:

- Beclometason: 26 \$ für eine 28-tägige Behandlung
- Montelukast: 70 \$ für eine 28-tägige Behandlung

Beantworten Sie die folgenden Fragen. Bereiten Sie sich darauf vor, Ihre Ergebnisse bei der nächsten Ausschusssitzung zu präsentieren.

- Sie möchten Montelukast und Beclometason vergleichen. Welche(s) Outcome(s) verwenden Sie für den Vergleich? Warum?
- Kalkulieren Sie das ICER für das häufigste klinische Outcome.
- Welches ist das bessere Arzneimittel? Warum?

Arzneimittelklassifikationssysteme

Ein Arzneimittelklassifikationssystem entspricht einer gemeinsamen Sprache zur Beschreibung der in einem Land oder einer Region verfügbaren Arzneimittel. Ein solches Klassifikationssystem ist eine Grundvoraussetzung für nationale oder internationale Vergleiche von Arzneimittelverbrauchsdaten, die einheitlich erhoben und aggregiert werden müssen. Mithilfe standardisierter und validierter Daten können Mechanismen des Arzneimittelverbrauchs erkannt, Probleme identifiziert, Schulungen und andere Interventionen entwickelt und die Ergebnisse dieser Interventionen überwacht werden. Hierbei soll ein internationaler Standard vor allem Vergleiche zwischen den Daten verschiedener Länder ermöglichen. Ein Beispiel aus der jüngsten Vergangenheit sind internationale Initiativen, vergleichbare Systeme zur Überwachung länderübergreifender Profile des Antibiotikaverbrauchs zu entwickeln, um bakterielle Resistenzen zu bekämpfen.

5.1 Unterschiedliche Klassifikationssysteme

ATC-Klassifikation; AT-Klassifikation; EPhMRA; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

Arzneimittel können nach

- ihrem Wirkmechanismus,
- ihrer Indikation oder
- ihrer chemischen Struktur

klassifiziert werden. Jedes Klassifikationssystem hat Vor- und Nachteile; sein Nutzen hängt davon ab, welcher Zweck in welchem Kontext verfolgt wird und inwieweit der Anwender mit der Methodik des Systems vertraut ist. Für länderübergreifende Vergleiche wird vielleicht ein anderes Klassifikationssystem benötigt als für lokale Vergleiche (z. B. zwischen den verschiedenen Abteilungen eines Krankenhauses). Von den diversen Systemen, die im Laufe der Zeit entwickelt worden sind, haben sich nur zwei in der weltweiten Arzneimittelverbrauchsforschung durchgesetzt: die von der European Pharmaceutical Market Research Association (EPhMRA) entwickelte „Anatomisch-Therapeutische“ (AT) Klassifikation und die von norwegischen Wissenschaftlern entwickelte „anatomisch-therapeutisch-chemische“ (ATC)

Klassifikation. Diese Systeme beruhen ursprünglich auf denselben Prinzipien. Im EPhMRA-System werden Arzneimittel in Gruppen auf drei oder vier Ebenen klassifiziert. Das ATC-Klassifikationssystem modifiziert das EPhMRA-System und erweitert es um eine therapeutisch/pharmakologisch/chemische Untergruppe als vierte Ebene und den chemischen Wirkstoff als fünfte Ebene (siehe z. B. die Klassifikation von Glibenclamid in Schaubild 3).

Die ATC-Klassifikation dient auch als Basis für die vom WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (WHO-Zentrum zur Arzneimittelüberwachung) im schwedischen Uppsala verwendete Klassifikation der unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Die ATC-Klassifikation wird vor allem zur Präsentation von Arzneimittelverbrauchsstatistiken verwendet und von der WHO zur Anwendung bei internationalen Vergleichen empfohlen. Das EPhMRA-Klassifikationssystem wird weltweit von IMS für die Marktforschung im Auftrag der pharmazeutischen Industrie genutzt. Die mit den jeweiligen Systemen aufbereiteten Daten sind allerdings aufgrund der zahlreichen technischen Unterschiede zwischen der EPhMRA-Klassifikation und der ATC-Klassifikation nicht direkt vergleichbar.

Im Jahre 1996 führte die WHO das ATC/DDD-System als über Europa hinausgehenden internationalen Standard für vergleichende Arzneimittelverbrauchsstudien ein. Das European WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHO-Zentrum für die Erarbeitung der Methodik der Arzneimittelstatistik) in Oslo, das für die Koordination der Anwendung der Methodik verantwortlich ist, wurde daraufhin direkt dem WHO-Hauptquartier in Genf unterstellt. Dieser Schritt sollte es der WHO erleichtern, den Zugang zu lebensnotwendigen Arzneimitteln weltweit sicherzustellen und vor allem in Entwicklungsländern einen rationalen Arzneimittelgebrauch zu fördern.

5.2 Das ATC-Klassifikationssystem

Struktur; Grundregeln der Klassifikation; therapeutische Anwendung; pharmazeutische Zubereitung; Stärken

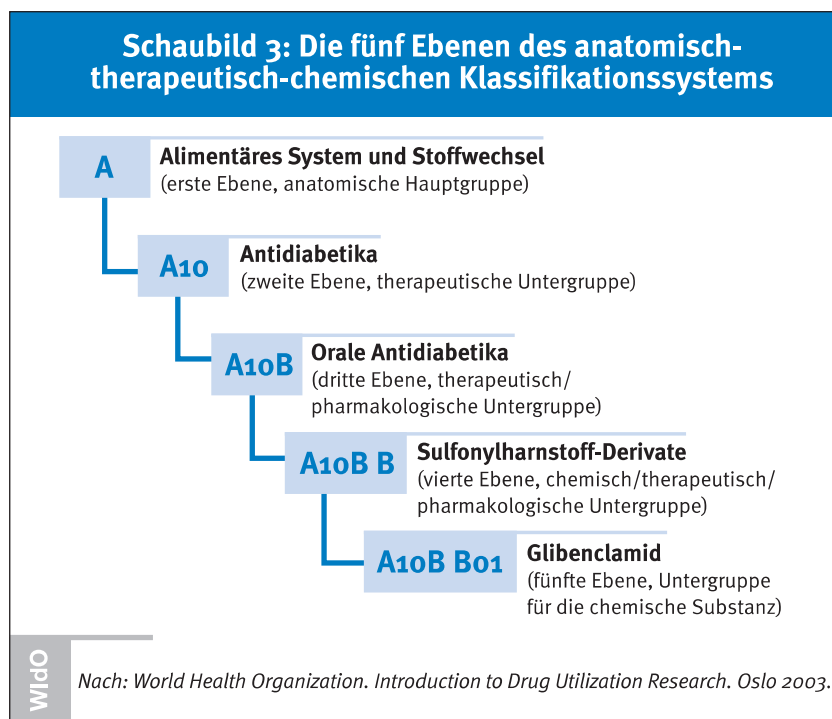
Im anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) Klassifikationssystem werden Arzneimittel entsprechend dem Organ oder dem Organsystem, auf das sie einwirken, und nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt.

Die Arzneimittel werden auf fünf Ebenen in Gruppen eingeteilt. Es gibt 14 anatomische Hauptgruppen (1. Ebene), mit einer pharmakologischen/therapeutischen Untergruppe (2. Ebene). Die 3. und 4. Ebene sind chemische/

pharmakologische/therapeutische Untergruppen und die 5. Ebene benennt den chemischen Wirkstoff. Die 2., 3. und 4. Ebene bezeichnet häufig pharmakologische Untergruppen, wenn diese geeigneter erscheinen als eine therapeutische oder chemische Untergruppe.

In Schaubild 3 wird die Struktur des Codes anhand der vollständigen Klassifikation von Glibenclamid beispielhaft dargestellt.

Entsprechend erhalten im ATC-System alle einfachen Glibenclamid-Zubereitungen den Code A10B B01.

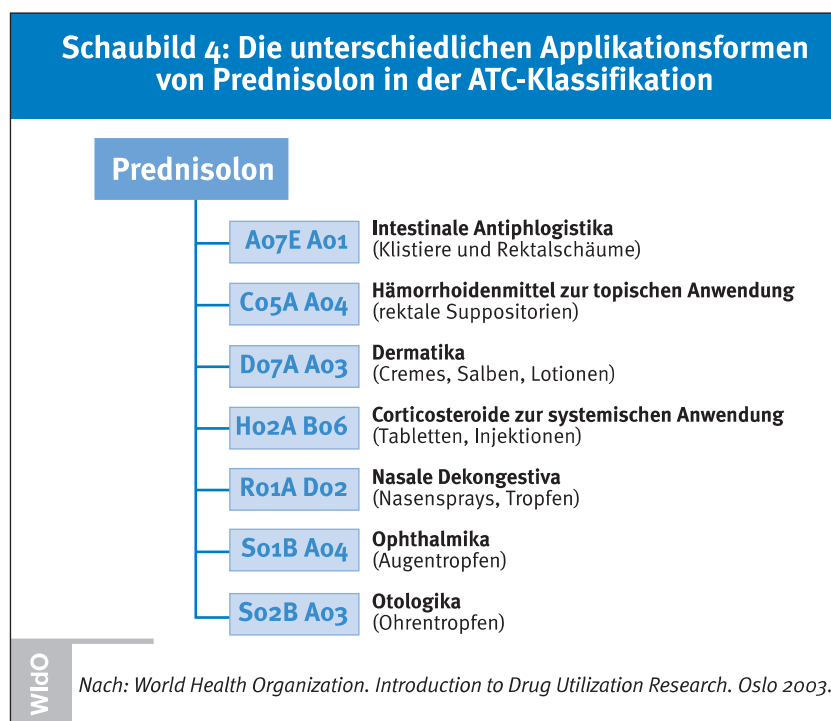


Arzneimittel werden nach der wesentlichen therapeutischen Anwendung ihres Hauptwirkstoffs klassifiziert. Dabei gilt als Grundregel, dass jede pharmazeutische Zubereitung (d. h. ähnliche Bestandteile, Stärke und Darreichungsform) nur einen ATC-Code erhält.

Ein Arzneimittel kann mehr als einen ATC-Code erhalten, wenn es in zwei oder mehr Dosierungsstärken oder Zubereitungen mit eindeutig verschiedenen Indikationen verfügbar ist. Zwei Beispiele hierfür:

- Sexualhormone werden in bestimmten Darreichungsformen oder Dosierungsstärken ausschließlich zur Krebsbehandlung eingesetzt und daher unter L02 – Endokrine Therapie – klassifiziert. Alle anderen Darreichungsformen/Dosierungsstärken werden unter G03 – Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems – erfasst.
- Bromocriptin ist in verschiedenen Stärken erhältlich. Die niedrig dosierten Tabletten werden als Prolactinhemmer eingesetzt und unter G02 – andere Gynäkologika – klassifiziert. Bromocriptintabletten in höherer Dosierung werden zur Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzt und unter N04 – Parkinsonmittel – klassifiziert.

Unterschiedliche Zubereitungen desselben Wirkstoffs mit verschiedenen Indikationen können auch eigene ATC-Codes erhalten. Prednisolon erhält zum Beispiel verschiedene ATC-Codes, da die unterschiedlichen Applikationsformen bei verschiedenen therapeutischen Anwendungsgebieten eingesetzt werden (Schaubild 4).



Das ATC-System ist streng genommen kein therapeutisches Klassifikationssystem. Auf allen ATC-Ebenen können ATC-Codes gemäß den pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels zugeordnet werden. Die Untergliederung nach dem Wirkmechanismus ist jedoch häufig recht grob, weil eine zu detaillierte Klassifikation nach dem Wirkprinzip oft dazu führt, dass eine Untergruppe nur einen Wirkstoff enthält, was möglichst vermieden werden soll (z. B. Antidepressiva). Einige ATC-Gruppen haben sowohl chemische als auch pharmakologische Untergruppen (z. B. die ATC-Gruppe J05A – Direkt wirkende antivirale Mittel). Wenn ein Wirkstoff sowohl die Kriterien einer chemischen als auch einer pharmakologischen 4. Ebene erfüllt, sollte er normalerweise der pharmakologischen Gruppe zugeordnet werden.

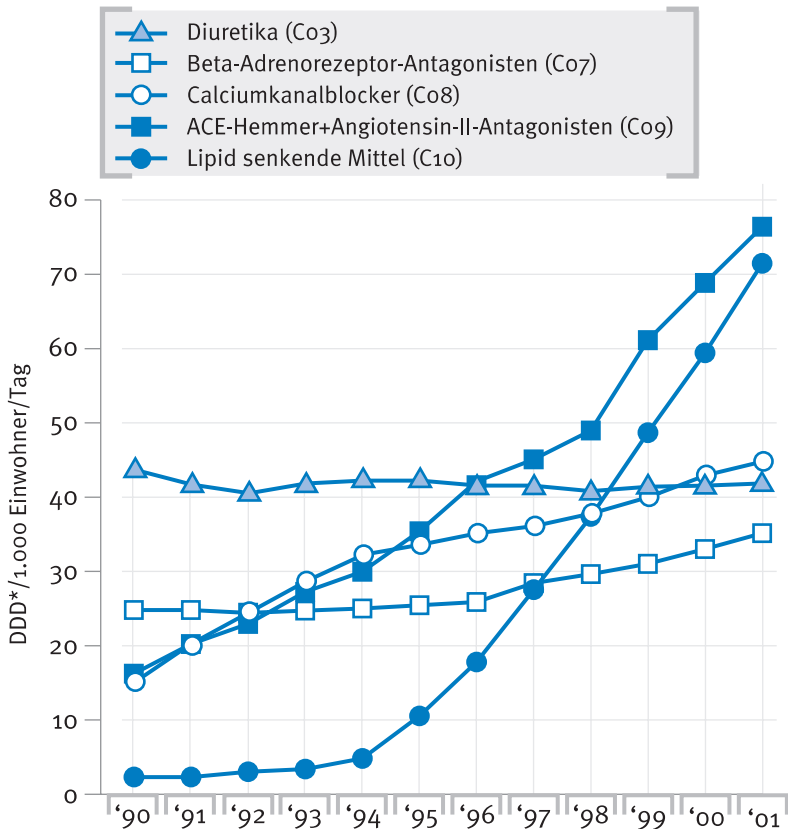
Substanzen mit derselben Klassifikation auf der 4. Ebene können nicht als pharmakotherapeutisch gleichwertig betrachtet werden, da sie sich in ihrer Wirkweise, ihrer therapeutischen Wirkung, ihren Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und in ihren unerwünschten Wirkungen unterscheiden können.

Da die verfügbaren Arzneimittel und ihre Anwendungsgebiete sich kontinuierlich verändern und erweitern, sind regelmäßige Überarbeitungen des ATC-Systems notwendig. Dabei sollte die Anzahl der Änderungen prinzipiell auf ein Minimum begrenzt sein. Bevor Anpassungen vorgenommen werden, werden die damit verbundenen potenziellen Nachteile für die Nutzer des ATC-Systems sorgfältig gegen die Vorteile abgewogen. Änderungen der ATC-Klassifikation werden dann vorgenommen, wenn sich das Hauptanwendungsgebiet eines Arzneimittels eindeutig geändert hat, wenn neue Gruppen benötigt werden, um neue Substanzen einzuordnen oder um eine genauere Untergliederung zu erreichen.

Weil die Arzneimittel im ATC-System (wie oben beschrieben) in Gruppen auf fünf verschiedenen Ebenen eingeteilt werden, können auch Arzneimittelverbrauchsdaten nach diesen fünf verschiedenen Ebenen aggregiert zur Verfügung gestellt werden. Damit sind beispielsweise Darstellungen möglich, die den Gesamtverbrauch aller in Gruppe C – Kardiovaskuläres System – (erste Ebene) klassifizierten Mittel aufzeigen, die verschiedenen Untergruppen (d. h. zweite, dritte und vierte Ebene) oder die Anwendung einzelner Wirkstoffe abbilden.

Detailliertere Angaben können den tieferen (d. h. vierten und fünften) Ebenen entnommen werden. Die höheren Ebenen werden verwendet, wenn Arzneimittelgruppen verglichen werden sollen (siehe Abbildung 5). Dadurch erhält man einen besseren Überblick und Trends des Arzneimittelgebrauchs können bezogen auf die unterschiedlichen therapeutischen Möglichkeiten leichter identifiziert werden.

Abb. 5: Gesamtverbrauch von Arzneimitteln gegen kardiovaskuläre Erkrankungen in Norwegen 1990-2001



WIdO

* ATC/DDD-Version 2002

Nach: World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. Oslo 2003.

5.3 Internationales Klassifikationssystem und nationale Anpassungen

Bei internationalen Standards müssen immer Kompromisse gemacht werden. Ein Arzneimittelklassifikationssystem ist hier keine Ausnahme. Arzneimittel können für zwei oder mehr gleichwertige Indikationen verwendet werden und

das Hauptanwendungsgebiet kann sich von Land zu Land unterscheiden. Dies führt häufig zu mehreren Klassifikationsmöglichkeiten und es muss festgelegt werden, welches das Hauptanwendungsgebiet ist. Länder, die ein Arzneimittel bei anderen Indikationen einsetzen als die in der ATC-Klassifikation abgebildeten, entwickeln u. U. lieber ein eigenes nationales Klassifikationssystem, statt das ATC-System zu übernehmen. Hierbei ist jedoch abzuwägen, ob nationale Traditionen nicht zugunsten einer Methodik, die valide internationale Vergleiche des Arzneimittelverbrauchs erlaubt, zurückstehen sollten. In vielen Ländern hat gerade die Anwendung der ATC/DDD-Methodik die Arzneimittelverbrauchsforschung entscheidend vorangebracht und konnte dazu beitragen, dass ein effizientes Arzneimittelüberwachungssystem entwickelt wurde.

5.4 Implementierung der ATC/DDD-Methodik

Nationales Arzneimittelregister; dynamisches System; unterschiedliche Versionen

Ist die Entscheidung für die Einführung der ATC/DDD-Methodik gefallen, muss als Erstes zeitaufwändige, aber wichtige Vorarbeit geleistet werden: Jedem Arzneimittel muss ein adäquater ATC-Code und die korrekte DDD (siehe Kapitel 6) zugewiesen werden. Die Verknüpfung zwischen den nationalen Arzneimittelklassifikationen und der ATC/DDD-Systematik muss durch Fachleute erfolgen, die mit der Methodik vertraut sind. Dieser notwendigen Vorarbeit haben Gesundheitsbehörden, Gesundheitspolitiker und Wissenschaftler in vielen Ländern nicht immer genügend Bedeutung beigemessen. Zudem scheint manchen Anwendern nicht bewusst zu sein, dass die ATC/DDD-Methodik ein dynamisches System ist, das ständigen Änderungen unterliegt, sodass manchmal sogar innerhalb desselben Landes mehrere Versionen eines ATC/DDD-Systems gleichzeitig kursieren.

Es ist zu beachten, dass die Übernahme der ATC/DDD-Klassifikation mit Kosten verbunden ist und die Zuweisung der ATC-Codes mit der nötigen Fachkompetenz geschehen muss. Damit die Konsistenz gewahrt bleibt, sollte diese Arbeit möglichst auf landesweiter Ebene erfolgen. Wie eingangs beschrieben, können demselben Wirkstoff je nach Applikationsform und teilweise sogar Dosierungsstärke mehrere unterschiedliche ATC-Codes zugewiesen werden. Für Kombinationspräparate gibt es gesonderte Zuweisungsregeln. Bei der DDD-Zuweisung müssen dieselben Gesichtspunkte beachtet werden wie bei der Zuweisung des ATC-Codes. Um die Verknüpfung zwischen Arzneimittelklassifikationen und Umsatz- oder Ordnungsdaten herzustellen und den Arzneimittelverbrauch statistisch auszuwerten, müssen die

notwendigen Berechnungen wie die Anzahl der DDD je Packung durchgeführt werden.

Schließlich gibt es in beinahe jedem Land Arzneimittel und Kombinationspräparate, für die kein ATC-Code und keine DDD existiert. In diesen Fällen ist es wichtig, sich an das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in Oslo zu wenden und neue ATC-Codes und DDD zu beantragen. Sobald die Verknüpfung des nationalen Arzneimittelverzeichnisses mit ATC-Codes und DDD erfolgt ist, muss das Arzneimittelregister regelmäßig gemäß den jährlichen Updates des ATC/DDD-Systems aktualisiert werden.

Die notwendigen Informationen für die Zuweisung der ATC-Codes und DDD auf nationaler oder lokaler Ebene finden sich in den „Richtlinien für die ATC-Klassifikation und DDD-Zuweisung“ (siehe 5.5 Weiterführende Literatur). Alle offiziell zugewiesenen ATC-Codes und DDD sind im „ATC-Index mit DDD“ (siehe 5.5 Weiterführende Literatur) verzeichnet. Diese Publikation wird jährlich aktualisiert und ist auch in elektronischer Form erhältlich. Schulungen zur ATC/DDD-Methodik werden jährlich in Norwegen und von Zeit zu Zeit auch in anderen Ländern durchgeführt. Weitere Informationen können auf der Website des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter <http://www.whocc.no> abgerufen werden.

5.5 Weiterführende Literatur

ATC Index with DDDs. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo 2003.

Capella D. Descriptive tools and analysis. In: Dukes MNG ed. Drug utilization studies, methods and uses. WHO Regional Office for Europe, Kopenhagen 1993 (WHO Regional Publications, European Series, No. 45): 55–78.

Guidelines for ATC classification and DDD Assignment. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo 2003.

Rägo L. Estonian regulatory affairs. Regulatory Affairs Journal. 1996, 7: 567–573.

Rønning M et al. Different versions of the anatomical therapeutic chemical classification system and the defined daily dose – are drug utilization data comparable? European Journal of Clinical Pharmacology, 2000, 56: 723–727.

5.6 Übungen

Übung 9

„Neurol“ ist ein häufig verwendetes Neuroleptikum, das zur Antipsychotika-Untergruppe der Butyrophenon-Derivate gehört. Der einzige ATC-Code für diesen Wirkstoff ist derzeit N01A X. Parenterale Zubereitungen von Neurol kommen bei verschiedenen Indikationen zum Einsatz, z. B. in der Anästhesie, als Antiemetikum und bei der Behandlung der Schizophrenie. Orale Zubereitungen von Neurol werden vor allem zur Behandlung der Schizophrenie eingesetzt.

Überlegen Sie, ob in der Untergruppe N05 ein zusätzlicher ATC-Code für orale Zubereitungen von Neurol vergeben werden sollte.

Übung 10

Dem Mittel Lisurid wurden zwei ATC-Codes zugewiesen: G02 CB02 (Prolaktinhemmer) und N02 CA07 (Migränemittel). Lisurid-Zubereitungen in hoher Dosierungsstärke (z. B. Tabletten mit 0,2 mg) werden unter G02 CB klassifiziert. Die empfohlene Dosierung für die Prolaktinhemmung beträgt 0,1–0,2 µg x 3. Zubereitungen mit geringer Dosierungsstärke (z. B. Tabletten mit 25 µg) werden unter N02 CA klassifiziert. Die empfohlene Dosierung für die Migränebehandlung beträgt 25 µg x 3.

Lisurid wird außerdem für die Behandlung der Parkinsonkrankheit eingesetzt. Die empfohlene Dosierung beträgt 0,2–0,6 mg pro Tag. Überlegen Sie, ob in der Untergruppe N04 ein zusätzlicher ATC-Code für Lisurid vergeben werden sollte.

Maßzahlen des Arzneimittelverbrauchs und ihre Anwendung

6.1 Definierte Tagesdosis (DDD)

Definition; DDD pro 1.000 Einwohner und Tag; DDD pro 100 Pflage tage; DDD pro Einwohner und Jahr

Die historische Entwicklung der definierten Tagesdosis (DDD) und ihre ursprünglichen Anwendungsgebiete werden im Vorwort beschrieben. Die grundlegende Definition dieser Einheit lautet:

Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen.

Dabei ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt der empfohlenen oder tatsächlich verordneten Tagesdosis (PDD) entspricht. Dosierungen für einzelne Patienten und Patientengruppen beruhen auf individuellen Eigenschaften (z. B. Alter und Gewicht des Patienten) bzw. pharmakokinetischen Besonderheiten und weichen daher häufig von der DDD ab.

Die DDD ist fast immer ein Kompromiss und beruht auf der Analyse der zur Verfügung stehenden Informationen, einschließlich der in verschiedenen Ländern verwendeten Dosierungen, falls diese Information verfügbar ist. In manchen Fällen ist die DDD eine Dosis, die nur selten – wenn überhaupt – verordnet wird, da sie einen Mittelwert von zwei oder mehreren häufig verwendeten Dosierungen darstellt.

Die Darstellung des Arzneimittelverbrauchs sollte möglichst in DDD pro 1.000 Einwohner und Tag (Erläuterung siehe unten) angegeben werden oder, falls der Einsatz von Arzneimitteln in Krankenhäusern untersucht werden soll, als DDD pro 100 Pflage tage. Für Antiinfektiva (oder andere Arzneimitteln, die nur über kurze Zeiträume angewendet werden) ist es meist am sinnvollsten, die Daten in Anzahl DDD pro Einwohner und Jahr anzugeben.

DDD pro 1.000 Einwohner und Tag

Eine Darstellung der Verkaufs- oder Verordnungsdaten in DDD pro 1.000 Einwohner und Tag lässt eine grobe Schätzung des Anteils der Studienpopulation zu, der mit einem bestimmten Arzneimittel oder einer Arzneimittel-

gruppe behandelt wird. Zum Beispiel bedeutet die Angabe 10 DDD pro 1.000 Einwohner und Tag, dass durchschnittlich 1% der Bevölkerung täglich ein bestimmtes Arzneimittel oder eine bestimmte Arzneimittelgruppe erhält. Diese Schätzung ist besonders bei Arzneimitteln gegen chronische Krankheiten sinnvoll, weil hier die mittlere Verordnungsdosis in etwa der DDD entspricht. Auch die Größe der Population im Nenner kann eine wichtige Rolle spielen. Üblicherweise wird der allgemeine Verbrauch für die gesamte Bevölkerung einschließlich aller Altersgruppen berechnet. Einige Arzneimittelgruppen werden jedoch nur sehr selten bei unter 45-Jährigen eingesetzt. Um die Unterschiede beim Arzneimittelverbrauch auszugleichen, die sich durch eine unterschiedliche Altersstruktur der betrachteten Länder ergeben, kann eine einfache Altersadjustierung vorgenommen werden, indem man durch die Anzahl der Einwohner in der relevanten Altersgruppe dividiert.

DDD pro 100 Pflegetage

Bei der Betrachtung des Arzneimittelverbrauchs von Krankenhauspatienten können die DDD pro 100 Pflegetage angegeben werden. Wie ein Pflegetag definiert wird, kann je nach Krankenhaus oder Land unterschiedlich sein. Bei Vergleichsstudien sollte die gleiche Maßeinheit verwendet werden. Die Angabe „70 DDD pro 100 Pflegetage“ eines Hypnotikums liefert z. B. eine Schätzung der Häufigkeit der therapeutischen Anwendung und bedeutet, dass 70% der Krankenhauspatienten täglich eine DDD eines Hypnotikums erhalten. Diese Einheit liefert z. B. beim Krankenhaus-Benchmarking wichtige Informationen.

DDD pro Einwohner und Jahr

Die Einheit DDD pro Einwohner und Jahr erlaubt eine Schätzung der durchschnittlichen Anzahl der Tage, an denen jeder Einwohner pro Jahr behandelt wird. Eine Schätzung von fünf DDD pro Einwohner und Jahr gibt z. B. an, dass statistisch gesehen jeder Einwohner in einem bestimmten Jahr fünf Tage lang behandelt wurde. Kennt man die Standard-Behandlungsdauer, kann man aus der Gesamtzahl der DDD auch die Anzahl der Therapieeinheiten berechnen und diese dann in Bezug zur Gesamtbevölkerung setzen.

6.2 Verordnete Tagesdosis und tatsächlicher Arzneimittelkonsum

Die verordnete Tagesdosis (PDD) kann aus Verordnungsstudien, ärztlichen Berichten oder Aufzeichnungen in Apotheken sowie in Patienteninterviews erhoben werden. Wichtig ist, die PDD in Relation zu der Diagnose zu setzen,

die die Grundlage der Dosierung darstellt. Die PDD gibt die mittlere tägliche Menge eines Medikaments an, die tatsächlich verordnet wird. Bestehen deutliche Unterschiede zwischen der PDD und der Definierten Tagesdosis (DDD), ist dies bei der Evaluation und Interpretation von Arzneimittelverbrauchsdaten unbedingt zu berücksichtigen; dies gilt insbesondere dann, wenn Aussagen über Morbidität gemacht werden sollen.

Variiert die empfohlene Dosis von Indikation zu Indikation (z. B. bei Antipsychotika), muss die verordnete Tagesdosis auf die Diagnose bezogen werden. Pharmakoepidemiologische Informationen (z. B. Geschlecht und Alter des Patienten; Mono- oder Kombinationstherapie) sind bei der Interpretation einer PDD ebenfalls wichtig.

Die PDD kann in Abhängigkeit von der behandelten Erkrankung und der Behandlungstradition des jeweiligen Landes variieren. Die PDD von Antinfektiva hängen beispielsweise vom Schweregrad der Infektion ab. Darüber hinaus gibt es beträchtliche Unterschiede zwischen den PDD verschiedener Länder. So sind beispielsweise PDD bei Patienten asiatischer Herkunft häufig niedriger als bei Patienten europäischer Herkunft.

Die PDD reflektiert jedoch nicht immer den tatsächlichen Arzneimittelverbrauch: Einige verordnete Arzneimittel werden gar nicht abgegeben und die Patienten nehmen nicht immer alle abgegebenen Arzneimittel ein. Die Erfassung der tatsächlichen Arzneimittelaufnahme auf Patientenebene erfordert speziell darauf zugeschnittene Studien, bei denen auch Patienteninterviews zum Einsatz kommen.

6.3 Andere Maßeinheiten des Arzneimittelverbrauchs

Zur Quantifizierung des Arzneimittelverbrauchs werden auch allgemein gebräuchliche Einheiten (z. B. Gramm, Kilo, Liter), Anzahl der Packungen oder Tabletten und Anzahl der Verordnungen verwendet. Sie haben allerdings bestimmte Nachteile. Diese Einheiten können nur dann verwendet werden, wenn der Verbrauch eines einzelnen Arzneimittels oder von spezifischen Zubereitungen ermittelt wird. Wird der Verbrauch ganzer Arzneimittelgruppen betrachtet, ergeben sich Probleme.

Wirkstoffgehalt in Gramm

Wird der Verbrauch in Gramm des Wirkstoffs angegeben, machen Arzneimittel mit niedriger Wirkstärke einen größeren Anteil des Gesamtverbrauchs aus als Arzneimittel mit hoher Wirkstärke. Kombinationspräparate können zudem andere Wirkstoffmengen enthalten als Monopräparate, dieser Unterschied würde sich jedoch in den Daten nicht niederschlagen.

Anzahl der Tabletten

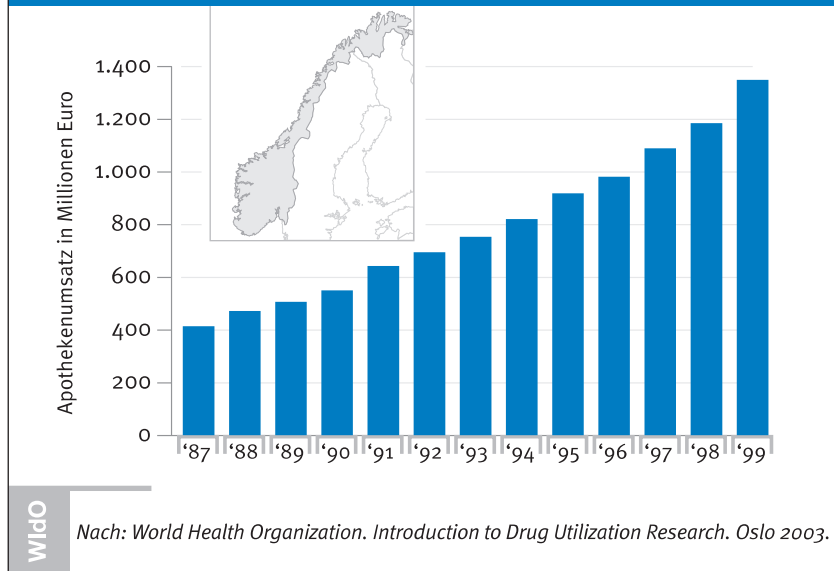
Die Anzahl der Tabletten hat als Maßeinheit ebenfalls Nachteile, da die Dosierungsstärke von Tabletten variiert. Dies führt dazu, dass Präparate mit geringer Dosierungsstärke einen relativ höheren Anteil am Gesamtverbrauch haben als solche mit hoher Dosierungsstärke. Außerdem spielen kurz wirkende Präparate häufig eine größere Rolle als lang wirkende Präparate.

Anzahl der Rezepte

Die Anzahl der Rezepte sagt über den Gesamtverbrauch nicht viel aus, es sei denn, die Gesamtmenge der verordneten Arzneimittel pro Rezept wird berücksichtigt. Die Rezepteanzahl ist dann aussagekräftig, wenn man untersuchen möchte, wie häufig der Arztbesuch mit der Verordnung von Arzneimitteln einhergeht.

Die oben beschriebenen Maßeinheiten sind zwar bei nationalen Vergleichen durchaus aussagekräftig, bei länderübergreifenden Vergleichen sollten sie jedoch möglichst nicht verwendet werden. Auf diesen Sachverhalt wurde bereits 1969 auf dem WHO-Symposium in Oslo hingewiesen.

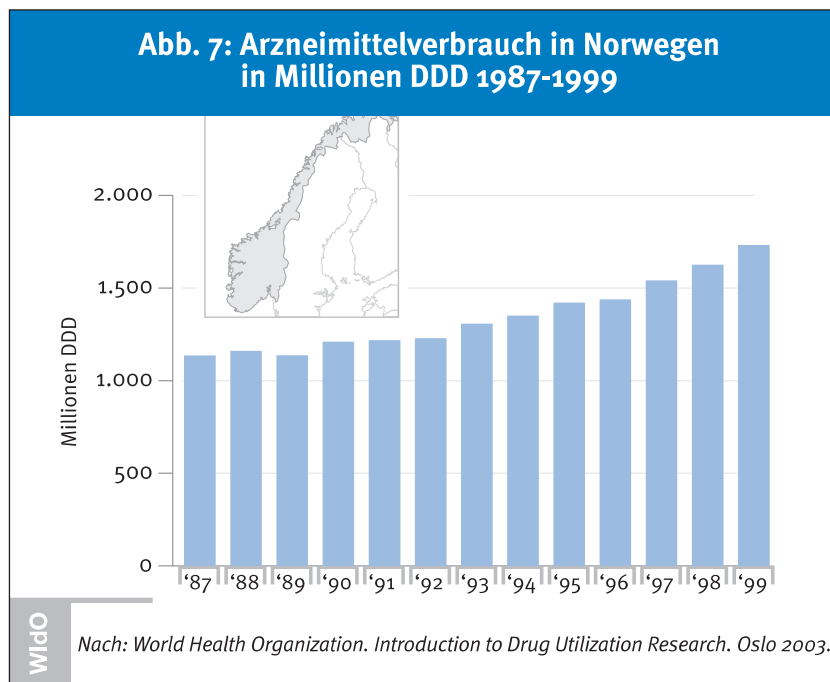
**Abb. 6: Arzneimittelumsatz in Norwegen
in Millionen Euro 1987-1999**



6.4 Kosten

Der Arzneimittelverbrauch kann auch in Geldwerten (z. B. nationale Währungseinheit) ausgedrückt werden. Die Analyse von Kostendaten bietet sich an, wenn man die Gesamtausgaben für Arzneimittel bestimmen will. Auf Kostenparametern basierende internationale Vergleiche können gleichwohl irreführend sein und sind bei der Evaluation des Arzneimittelverbrauchs nur von begrenztem Wert. Zudem erschweren Preisunterschiede zwischen verschiedenen Darreichungsformen und unterschiedliche Preisniveaus der einzelnen Länder die Evaluation. Langzeitstudien sind wegen Kursschwankungen und Preisänderungen ebenfalls schwierig. Werden Umsatzdaten verwendet, hat ein Zuwachs beim Verbrauch preiswerterer Arzneimittel einen geringen Einfluss auf das Gesamtausgabenvolumen, während eine vermehrte Verordnung teurerer Mittel sich eher bemerkbar machen würde.

Die anhand von Umsatzdaten ermittelten Trends beim Arzneimittelverbrauch können deshalb ganz anders aussehen als der in DDD gemessene Verbrauch desselben Arzneimittels. Zur Illustration geben Abbildung 6 und 7 den Gesamtarzneimittelverbrauch in Norwegen von 1987–1999 in Euro und in DDD wieder.



6.5 Weiterführende Literatur

- Baksaas I. Patterns in drug utilization – national and international aspects: antihypertensive drugs. *Acta Medica Scandinavica*, 1984, suppl. 683: 59–66.
- Bergman U et al. Auditing hospital drug utilization by means of defined daily doses per bed-day. A methodological study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1980, 17: 183–187.
- Consumption of drugs. Report of a symposium in Oslo, 1969. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen 1970 (EURO 3102).
- Lee D, Bergman U. Studies of drug utilization. In: Strom B ed. *Pharmacoepidemiology*, 3. Auflage. J Wiley, Chichester 2000: 463–481.
- Studies in drug utilization: methods and applications. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen 1979 (Regional Publications European Series No. 8).

6.6 Übungen

Übung 11

Legen Sie anhand der Dosierungsempfehlungen die DDD für die folgenden beiden Antibiotika fest.

Wirkstoff A: am ersten Tag 500 mg, danach täglich 250 mg; die Behandlungsdauer beträgt insgesamt 14 Tage.

Wirkstoff B: am ersten Tag 500 mg, danach täglich 250 mg; die Behandlungsdauer beträgt insgesamt fünf Tage.

Übung 12

Die DDD für Budesonid Inhalationspulver wurde 1991 von 0,3 mg auf 0,8 mg heraufgesetzt. Die folgenden Umsatzdaten aus Norwegen für Budesonid Inhalationspulver stammen aus zwei verschiedenen Publikationen zur Arzneimittelstatistik.

1990	9,6 DDD/1.000 Einwohner/Tag (DDD = 0,3 mg)
1994	11,9 DDD/1.000 Einwohner/Tag (DDD = 0,8 mg)

Kommentieren Sie die Vergleichbarkeit dieser Daten. Überlegen Sie, wie die Umsatzdaten aus diesen beiden Jahren am besten in einem Artikel darzustellen sind.

Übung 13

Der Jahresumsatz in Millionen DDD beträgt:

	Wirkstoff A	Wirkstoff B
1988	1,7	21,6
1996	9,1	9,9

Die Gesamteinwohnerzahl beträgt 4 Millionen.

Berechnen Sie die jährliche Anzahl viertägiger Behandlungen und die entsprechende Anzahl der Behandlungen pro Einwohner anhand der abgegebenen Dosen von Wirkstoff A.

Berechnen Sie die jährliche Anzahl achttägiger Behandlungen und die entsprechende Anzahl der Behandlungen pro Einwohner anhand der abgegebenen Dosen von Wirkstoff B.

Übung 1: Amoxicillin

Der in DDD pro 1.000 Einwohner und Tag angegebene Arzneimittelverbrauch berechnet sich wie folgt: Der Gesamtverbrauch eines Arzneimittels in einem bestimmten Zeitraum (z. B. ein Jahr) wird durch das Produkt aus DDD, Einwohnerzahl und Anzahl der Tage des betrachteten Zeitraums dividiert.

$$\begin{aligned} \text{DDD}/1.000 \text{ Einwohner/Tag} &= \\ &= \frac{\text{Gesamtverbrauch pro Jahr (mg)} \times 1.000}{\text{DDD (mg)} \times \text{Einwohner} \times 365 \text{ (Tage)}} \end{aligned}$$

Die Verbrauchsmenge hängt von der Anzahl der Verordnungen, der Anzahl der Tabletten oder Kapseln je Verordnung und der Dosierung der Tabletten oder Kapseln ab.

Mithilfe dieser Berechnung können die folgenden Hypothesen über die Gründe für einen gestiegenen Verbrauch aufgestellt und überprüft werden.

Hypothese 1

Die Anzahl der jährlichen Verordnungen ist gestiegen

Zur Überprüfung dieser Hypothese benötigt man jährliche Verordnungsdaten, die um Veränderungen der Bevölkerungsstruktur während des betrachteten Zeitraums bereinigt wurden. Beachten Sie, dass die DDD pro 1.000 Einwohner und Tag bereits Veränderungen der Bevölkerungsstruktur berücksichtigt. Da die Hypothese für ein Arzneimittel überprüft wird, das vorwiegend bei akuten Erkrankungen über kurze Zeiträume angewendet wird, können alternativ Daten zur Dauer der Behandlung mit Amoxicillin pro 1.000 Einwohner und Jahr verwendet werden.

Falls sich herausstellt, dass die Verordnungsrate gestiegen ist: Welche möglichen Gründe gibt es dafür?

- Haben sich die Indikationen geändert? Dies lässt sich mit Daten zu den Indikationen für den Einsatz von Amoxicillin im Zeitverlauf beantworten.
- Gab es z.B. verstärkte Werbung zur Einführung eines neuen Produkts? Hierüber gibt eine Auswertung des Werbematerials im Zeitverlauf Aufschluss.

Hypothese 2

Die Amoxicillinmenge je Standardbehandlung ist gestiegen.

Mögliche Gründe hierfür können sein, dass die mittlere Behandlungsdauer oder die durchschnittliche PDD gestiegen ist. Informationen zur Behandlungsdauer können durch Befragung der verordnenden Ärzte beschafft werden. Alternativ kann eine Rezeptauswertung erfolgen, indem die PDD durch die verordnete Gesamtmenge dividiert wird. Zur Berechnung der PDD ist eine Rezeptauswertung notwendig, die entweder eigens für diesen Zweck konzipiert ist oder mit Daten aus laufenden Untersuchungen wie sie z. B. von IMS vorgenommen werden.

Übung 2: Antidepressiva

Der Zeitverlauf zeigte sowohl einen gestiegenen Verbrauch als auch einen Kostenanstieg. Zur Untersuchung des gestiegenen Verbrauchs werden ähnliche Daten benötigt wie zur Lösung von Übung 1; es gibt jedoch einige Unterschiede. In diesem Fall wurden die Verbrauchsdaten aller Antidepressiva aggregiert, sodass die Daten über den Verbrauch von individuellen Wirkstoffen und Gruppen (Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI und Monoamin-Oxidase(MAO)-Hemmer) getrennt dargestellt werden müssen. Zur Messung des relativen Verbrauchs von Arzneimitteln oder Arzneimittelgruppen benötigt man sowohl die DDD pro 1.000 Einwohner und Tag als auch die Anzahl der Verordnungen. Um die Daten richtig interpretieren zu können, muss eventuell die PDD für jedes Arzneimittel oder für jede Arzneimittelgruppe bestimmt werden. Unterscheidet sich das Verhältnis zwischen DDD und PDD für die verschiedenen Arzneimittel, sind die auf DDD pro 1.000 Einwohner und Tag basierenden Trends unter Umständen irreführend. Beispiel: Der Verbrauch von SSRI und Moclobemid ist gestiegen, während beim Verbrauch von Nichtselektiven Monoamin-Wiederaufnahmehemmern ein geringer Rückgang zu verzeichnen

war. Die Folge wäre, dass die Kosten von Antidepressiva deutlich stärker gestiegen wären als deren Verbrauch, weil SSRI und Moclobemid unter Patentschutz stehen und deutlich teurer sind als die älteren Arzneimittel. Ist dies geschehen, stellen sich folgende Fragen:

- Steigt die Inzidenz oder Prävalenz der Depression in der betrachteten Population?
- Gibt es bei Ärzten und Patienten eine erhöhte Wahrnehmung der Depression und führt dies dazu, dass ein höherer Patientenanteil wegen Depression behandelt wird?
- Falls dies zutrifft: Ist dies das Ergebnis von Aufklärungsaktivitäten der Regierung oder von Werbemaßnahmen der Pharmaindustrie, die dazu führen, dass Fälle identifiziert und Patienten mit Arzneimitteln behandelt werden?
- Gibt es Veränderungen bei den verwendeten Dosierungen oder bei der Behandlungsdauer?
- Gab es Veränderungen bei den Indikationen für die Anwendung von Antidepressiva?
- Gab es z. B. einen Anstieg der Verordnung von Antidepressiva zur Behandlung von Zwangsneurosen, Panikattacken oder chronischen Schmerzen?

Zur Beantwortung dieser Fragen werden verschiedene Daten benötigt und es müssen verschiedene Studien konzipiert und durchgeführt werden. Einige Informationen (über Indikationen, Dosierungen und Behandlungsdauer) können eventuell aus laufenden Befragungen von verordnenden Ärzten gewonnen werden, die entweder von Universitätsinstituten oder von kommerziellen Unternehmen wie IMS durchgeführt werden. Daten zur Inzidenz und Prävalenz der Depression können vielleicht aus staatlichen Krankheitsstatistiken oder ähnlichen Quellen beschafft werden. Um z. B. zu messen, inwieweit die Depression allgemein als Problem wahrgenommen wird und die Quellen zu ermitteln, aus denen die Informationen über Depression und ihre Behandlung stammen, müssten qualitative Studien konzipiert und durchgeführt werden.

Die Kosten hängen vom Preis und von der Menge ab. Letzteres wurde weiter oben bereits behandelt. Eine vollständige Bewertung der Gründe für einen Kostenanstieg setzt Informationen über Preistrends bei Arzneimitteln im Zeitverlauf voraus.

Die Lösungen für die Übungen 1 und 2 verdeutlichen, dass Fragen zum Verbrauch eines Arzneimittels oder einer Arzneimittelgruppe über eine bestimmte Zeit eine Reihe von verschiedenen Daten und Datenquellen erfordern.

Übung 3: Datenquellen für die Antibiotika-verbrauchsmessung

Aus früheren Erhebungen kann man zum Beispiel folgende nützliche Informationen gewinnen: Verbrauchsraten je Einrichtung oder Region in der Vergangenheit und möglicher Verbrauch nach Antibiotikatype, Krankheit oder Alter des Patienten. Der Vorteil der Nutzung alter Datenbestände ist, dass diese bereits zur Verfügung stehen und damit keine zusätzlichen Kosten verursachen. Die Nachteile sind jedoch u. a., dass man nicht exakt bestimmen kann, welche Daten wo erhoben wurden, dass man nicht weiß, ob die derzeitige Praxis derjenigen der Vergangenheit entspricht, und dass patienten- oder leistungserbringerspezifische Informationen fehlen. Außerdem wäre es kaum möglich, Informationen über die Dosierung der Antibiotika zu finden.

Übung 4: Vergleich von Antihypertonika

Ziel der Hypertoniebehandlung ist es, Leben zu verlängern, indem kardiovaskuläre Ereignisse sowie Herz- und Gefäßschäden verhindert werden. Dies geschieht durch die Senkung des Blutdrucks auf einen Wert, bei dem das absolute kardiovaskuläre Risiko auf ein normales Maß sinkt. Die Absenkung des Blutdrucks ist zwar ein Surrogatparameter, wird aber von fast allen Aufsichtsbehörden für Erhebungszwecke anerkannt. Alle Arzneimittelgruppen senken den Blutdruck etwa im gleichen Ausmaß. Es gibt Outcome-Studien für Diuretika, Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmer, nicht jedoch für Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten. Voraussetzung für die Aufnahme auf eine Liste erstattungsfähiger Arzneimittel und zur Preisfestsetzung sollte prinzipiell sein, dass für ein neues Arzneimittel eine Verbesserung der Gesundheits-Outcomes nachgewiesen werden muss.

Der Hersteller des neuen Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten argumentiert, das Mittel ermögliche eine innovative Behandlung, die erwiesenermaßen der Behandlung mit Losartan entspreche. Deshalb fordert er einen Preis, der dem der Angiotensin-II-Antagonisten entspricht.

Sie antworten, da es sich lediglich um einen weiteren Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten handle, sei das Mittel mit Prazosin vergleichbar.

Der Hersteller führt an, es lägen keine Ergebnisse eines Direktvergleichs zwischen dem neuen Wirkstoff und Prazosin vor (er habe keine Studien durchgeführt und habe auch nicht die Absicht, dies zu tun) und es gebe deshalb keine Evidenz für einen Vergleich mit Prazosin. Er argumentiert, dass der neue Wirkstoff stattdessen mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Antagonisten verglichen werden sollte, wozu es gute Vergleichsdaten gebe.

Sie antworten, das Fehlen von Vergleichsdaten mit Prazosin sei das Problem des Herstellers. Wenn der Hersteller einen höheren Preis wolle, solle er Studien durchführen, die eine Verbesserung der Gesundheits-Outcomes gegenüber der Behandlung mit Prazosin beweisen. Sie fragen sich ohnehin, wie so Prazosin teurer ist als die Diuretika und Beta-Andrenorezeptor-Antagonisten und ob nicht untersucht werden sollte, ob der höhere Preis überhaupt gerechtfertigt ist.

Der Hersteller führt an, das neue innovative Arzneimittel habe eine längere Halbwertszeit als Prazosin, sodass es ausreiche, es einmal täglich zu verabreichen, während Prazosin zweimal täglich eingenommen werden müsse. Deshalb würde es die Patientencompliance verbessern, was bei der Behandlung des Bluthochdrucks eine nicht geringe Rolle spiele.

Sie antworten, die Firma habe nicht nachgewiesen, dass die Dosierung einmal pro Tag zu einer verbesserten Compliance oder besseren Gesundheits-Outcomes führt und dass es wenig Beweise für diese Annahme gebe. Für die größere Bequemlichkeit für Patienten, die eine lebenslange Therapie erhalten und so gut wie symptomfrei sind, könne ein geringer Aufschlag zugestanden werden.

Der Hersteller entscheidet sich dafür, die Markteinführung des neuen Arzneimittels nicht weiter zu betreiben.

Wer hat in dieser Sache Recht? Welchen Preis würden Sie für dieses Arzneimittel festsetzen? Ist es aus Ihrer Sicht von Bedeutung, ob das neue Mittel verfügbar sein wird?

Übung 5: Thrombolytika bei akutem Myokardinfarkt

- a. Von 1.000 Patienten, die mit einem Placebo behandelt werden, sterben 150. Von 1.000 Patienten, die mit Arzneimittel A (Thrombase) behandelt werden, sterben 100. Es können also 50 Leben gerettet werden.
Von 1.000 Patienten, die mit Arzneimittel B (Klotgon) behandelt werden, sterben 70. Es können also 80 Leben gerettet werden.
- b. – Behandlung mit Thrombase
Wenn das Budget 200.000 \$ beträgt und die Behandlungskosten je Patient bei 200 \$ liegen ($200.000 \$ / 200 \$$), könnten 1.000 Patienten behandelt und 50 Leben gerettet werden.
– Behandlung mit Klotgon
Wenn das Budget 200.000 \$ beträgt und die Behandlungskosten je Patient bei 1.000 \$ liegen ($200.000 \$ / 1.000 \$$), könnten 200 Patienten behandelt und $80 \times 200 / 1000 = 16$ Leben gerettet werden.

- c. Wenn 1.000 Patienten mit Thrombase behandelt würden, könnten 50 Leben gerettet werden.

ICER (Thrombase versus Placebo für 1.000 Patienten) =

$$= \frac{(1.000 \times 200 \$ - 1.000 \times 0 \$)}{50 \text{ Leben gerettet}}$$

$$= \frac{200.000 \$}{50}$$

= 4.000 \$ je gerettetes Leben.

Wenn 1.000 Patienten mit Klotgon behandelt werden, können 80 Leben gerettet werden.

ICER (Klotgon versus Placebo für 1.000 Patienten) =

$$= \frac{(1.000 \times 1.000 \$ - 1.000 \times 0 \$)}{80 \text{ Leben gerettet}}$$

$$= \frac{1.000.000 \$}{80}$$

= 12.500 \$ je gerettetes Leben.

- d. Wenn 1.000 Patienten mit Thrombase behandelt werden, können 50 Leben gerettet werden. Nimmt man eine gestiegene Lebenserwartung von acht Jahren je Patient an, werden $50 \times 8 = 400$ Lebensjahre gewonnen.

ICER (Thrombase versus Placebo für 1.000 Patienten) =

$$= \frac{(1.000 \times 200 \$ - 1.000 \times 0 \$)}{400 \text{ Lebensjahre}}$$

$$= \frac{200.000 \$}{400}$$

= 500 \$ je gewonnenes Lebensjahr.

Wenn 1.000 Patienten mit Klotgon behandelt werden, werden 80 Leben gerettet. Nimmt man eine gestiegene Lebenserwartung von acht Jahren je Patient an, werden $80 \times 8 = 640$ Lebensjahre gewonnen.

ICER (Klotgon versus Placebo für 1.000 Patienten) =

$$= \frac{(1.000 \times 1.000 \$ - 1.000 \times 0 \$)}{640 \text{ Lebensjahre}}$$

$$= \frac{1.000.000 \$}{640}$$

= 1.562,50 \$ je gewonnenes Lebensjahr.

- e. Wenn 1.000 Patienten mit Thrombase behandelt werden, können 50 Leben gerettet werden; wenn 1.000 Patienten mit Klotgon behandelt werden, können 80 Leben gerettet werden; daher werden durch die Behandlung mit Klotgon 30 Leben mehr gerettet als durch die Behandlung mit Thrombase. Setzt man eine gestiegene Lebenserwartung von acht Jahren je Patient voraus, dann werden $30 \times 8 = 240$ Lebensjahre gewonnen.

$$\begin{aligned}\text{ICER (Klotgon versus Thrombase für 1.000 Patienten)} &= \\ &= \frac{(1.000 \times 1.000 \$ - 1.000 \times 200 \$)}{240 \text{ Lebensjahre}} \\ &= \frac{800.000 \$}{240} \\ &= 3.333 \$ \text{ je gewonnenes Lebensjahr.}\end{aligned}$$

Übung 6: Vergleich von unfractioniertem und niedermolekularem Heparin

- a. Relatives Risiko = $19,8\% / 23,3\% = 0,85$
- b. Risikodifferenz = $19,8\% - 23,3\% = -3,5\%$
Anzahl der Patienten, die behandelt werden mussten
= $1 / 0,035 = 29$ Patienten.

- c. ICER (1.000 Patienten) =
- $$\begin{aligned}&= \frac{(1.000 \times 72,20) - (1.000 \times 27,09)}{3,5\% \times 1.000} \\ &= \frac{45.110 \$}{35} \\ &= 1.288,86 \$ \text{ je vermiedenes Ereignis}\end{aligned}$$

- d. ICER (1.000 Patienten) =
- $$\begin{aligned}&= \frac{(1.000 \times 72,20) - (1.000 \times 27,09 + 5 \times 12,40 \$)}{(1.000 \times 23,3\%) - (1.000 \times 19,8\%)} \\ &= \frac{-16.890 \$}{35}\end{aligned}$$

Niedermolekulares Heparin ist überlegen. Wenn man die Kosten für die Überwachung mit berücksichtigt, ist es sowohl billiger als auch wirksamer als unfractioniertes Heparin.

Ist ein Arzneimittel überlegen, sollte kein ICER berechnet werden, weil dadurch falsche Ergebnisse zustande kommen. Warum ist das so?

Übung 7: Vergleich von Celecoxib und Diclofenac

- a. Relatives Risiko = $((38 + 11) / 212) / ((74 + 23) / 218) = 23\% / 44\% = 0,52$
- b. Risikodifferenz = $23\% - 44\% = -21\%$
 Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein einziges Ereignis zu verhindern = $1 / 0,21 = 5$ Patienten.
- c. Celecoxib-Dosis = 400 mg/Tag. Eine Packung enthält Tabletten für 15 Behandlungstage. Die Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen = 168 Tage. Daher werden $168/15 = 11,2$ Packungen benötigt, die Kosten betragen demnach $11,2 \times 50 \$ = 560 \$$ je Patient.
 Die tägliche Diclofenac-Dosis beträgt 100–150 mg. Nehmen Sie eine konservative Dosierung von 100 mg/Tag an.

Eine Packung enthält Tabletten für 25 Behandlungstage. Die Behandlungsdauer beträgt 168 Tage. Daher werden $168/25 = 6,72$ Packungen benötigt, die Kosten betragen $6,72 \times 11,60 \$ = 77,95 \$$ je Patient.

$$\begin{aligned} \text{ICER (1.000 Patienten)} &= \\ &= \frac{(1.000 \times 560 \$) - (1.000 \times 77,95 \$)}{440 - 230} \\ &= \frac{482.050 \$}{210} \\ &= 2.295,48 \$ \text{ je vermiedener Ulkus.} \end{aligned}$$

- d. Inkrementelle Kosten je vermiedener Ulkus oder vermiedene Schleimhauterosion

$$\begin{aligned} \text{ICER (1.000 Patienten)} &= \\ &= \frac{(1.000 \times 560 \$ + 1.000 \times 23\% \times 1\% \times 1.434 \$) - (1.000 \times 77,95 \$ + 1.000 \times 44\% \times 1\% \times 1.434 \$)}{(1.000 \times 0,44) - (1.000 \times 0,23)} \\ &= \frac{479.038,60 \$}{210} \\ &= 2.281,14 \$ \text{ je vermiedener Ulkus oder vermiedene Schleimhauterosion eingespart.} \end{aligned}$$

Inkrementelle Kosten je vermiedener Krankenhausaufenthalt

$$\begin{aligned} \text{ICER (1.000 Patienten)} &= \\ &= \frac{(1.000 \times 560 \$ + 1.000 \times 23\% \times 1\% \times 1.434 \$) - (1.000 \times 77,95 \$ + 1.000 \times 44\% \times 1\% \times 1.434 \$)}{(1.000 \times 0,44 \times 0,01) - (1.000 \times 0,23 \times 0,01)} \\ &= \frac{479.038,60 \$}{2,1} \\ &= 228.113,20 \$ \text{ je vermiedener Krankenhausaufenthalt.} \end{aligned}$$

Inkrementelle Kosten je vermiedener Todesfall

ICER (1.000 Patienten) =

$$\begin{aligned} &= \frac{(1.000 \times 560 \$ + 1.000 \times 23\% \times 1\% \times 1.434 \$) - (1.000 \times 77,95 \$ + 1.000 \times 44\% \times 1\% \times 1.434 \$)}{(1.000 \times 0,44 \times 0,01 \times 0,1) - (1.000 \times 0,23 \times 0,01 \times 0,1)} \\ &= \frac{479.038,60 \$}{0,21} \\ &= 2.281.136,20 \$ \text{ je vermiedener Todesfall.} \end{aligned}$$

Übung 8: Vergleich von oralem Montelukast und inhalativen Corticosteroiden

- a./b. Es gibt keine „richtige“ Antwort auf diese Frage. Was meinen Sie?
- c. Beclometason ist sowohl billiger als auch wirksamer als Montelukast. Daher ist Beclometason überlegen.

Übung 9: ATC-Code für „Neurol“

Es ist sinnvoll, einen zusätzlichen ATC-Code für orale Darreichungsformen von „Neurol“ in der Gruppe N05A (Antipsychotika) zu vergeben, da die Hauptindikationen der parenteralen und der oralen Darreichungsform verschieden sind. Einem Arzneimittel kann dann mehr als ein ATC-Code zugewiesen werden, wenn es in zwei oder mehr verschiedenen Stärken oder Darreichungsformen mit klar unterschiedlichen therapeutischen Anwendungsgebieten erhältlich ist. (Siehe dazu: Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung. Oslo, WHO Collaboration Centre for Drugs Statistics Methodology, Ausgabe 2003.)

Übung 10: ATC-Code für Lisurid

Es ist nicht sinnvoll, für Lisurid einen zusätzlichen ATC-Code in der Gruppe N04 (Antiparkinsonmittel) zu vergeben, weil die Dosierungen sich mit den Dosierungen zur Prolaktinhemmung überschneiden.

Übung 11: DDD für Antibiotika

Wirkstoff A: 250 mg

Wirkstoff B: 300 mg

Übung 12: DDD-Änderungen

Damit diese Umsatzzahlen vergleichbar werden, müssen die Daten in dieselbe DDD-Version umgerechnet werden. Dabei sollte immer die jüngste DDD-Version verwendet werden (d. h. 0,8 mg für Budesonid Inhalationspulver). Eine Neuberechnung der Umsatzzahlen für 1990 mit der neu festgelegten DDD ergibt 3,6 DDD pro 1.000 Einwohner und Tag.

Übung 13: DDD und Behandlungszeiträume

Viertägige Behandlung von Wirkstoff A:

- 1988: 0,43 Behandlungen;
0,1 Behandlungen pro Einwohner
- 1996: 2,3 Millionen Behandlungen;
0,57 Behandlungen pro Einwohner

Achttägige Behandlung von Wirkstoff B:

- 1988: 2,7 Millionen Behandlungen;
0,68 Behandlungen pro Einwohner
- 1996: 1,2 Millionen Behandlungen;
0,31 Behandlungen pro Einwohner

Danksagung für die englische Originalausgabe

Diese Broschüre wurde vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHO-Zentrum für die Erarbeitung der Methodik der Arzneimittelstatistik) und dem WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Studies (WHO-Zentrum für Arzneimittelverbrauchsforchung und Klinische Pharmakologische Studien) vorgelegt. Besonderer Dank gilt allen Mitgliedern und Beobachtern der WHO Working Group for Drug Statistics Methodology (Internationale Arbeitsgruppe der WHO für die Methodik der Arzneimittelstatistik) sowie den Mitarbeitern des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, insbesondere Prof. Don Birkett, Prof. Peter de Smet, Prof. David Ofori-Adjei, Dr. Ingrid Trolin, Prof. Ulf Bergman, Hanne Strøm, Bente Tange Harbø und Marit Rønning. Ein besonderes Dankeschön gilt Prof. Folke Sjöqvist für seinen unverzichtbaren Beitrag zur Aufbereitung des Manuskripts.

Abkürzungen

ACE-Hemmer:	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AT:	Anatomisch-therapeutisch (~e Klassifikation)
ATC:	Anatomisch-therapeutisch-chemisch (~e Klassifikation)
DDD:	defined daily dose (definierte Tagesdosis)
DURG:	WHO European Drug Utilization Research Group (WHO-Forschungsgruppe für Arzneimittelverbrauchsforchung in Europa)
DU90%:	drug utilization 90%: Im DU90%-Segment finden sich die Arzneimittel, auf die 90 % der Verordnungen entfallen
EPhMRA:	European Pharmaceutical Market Research Organization (Europäische Gesellschaft für pharmazeutische Marktforschung)
ICER:	incremental cost-effectiveness ratio (inkrementelles Kostenefektivitätsverhältnis)
IMS:	Intercontinental Medical Statistis
MAO:	Monoaminoxidase
NSAID:	Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika
OTC:	over the counter (~-Präparate: rezeptfreie Arzneimittel; Selbstmedikation)
QALY:	quality-adjusted life year (zusätzlich gewonnenes qualitätsgewichtetes Lebensjahr)
PDD:	prescribed daily dose (verordnete Tagesdosis)
PEFR:	peak expiratory flow rate (maximaler Ausatemungsstrom)
SPC:	standard product characteristics (Beschreibung der Produkteigenschaften für die Zulassung)
SSRI:	Selektive Serotonin-Rückaufnahmehemmer

Die Arzneimittelverbrauchsforschung, als relativ junge Wissenschaft, gewinnt international aber auch national zunehmend an Bedeutung. Mit der hier vorliegenden deutschen Fassung der „Einführung in die Arzneimittelverbrauchsforschung“ sollen daher die methodischen Grundlagen dieser Forschungsrichtung einem breiteren deutschsprachigen Publikum zur Verfügung gestellt werden. Damit ist der Weg beschrieben, wie die in Deutschland verfügbaren Daten im Arzneimittelbereich sinnvoll zur Herstellung von Transparenz genutzt werden können.

Nach der langjährigen Zusammenarbeit des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) kann das WIdO mit diesem Werk erstmals eine autorisierte deutsche Übersetzung der Originalpublikation der Öffentlichkeit zur Verfügung stellen.

