

# Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht

Eine Analyse von OTC-Switches unter  
pharmakologischen und versorgungs-  
relevanten Gesichtspunkten

## Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. Public Health

vorgelegt von Anja Lübs

im Dezember 2023

Betreuer:	Prof. Dr. Gerd Glaeske† Prof. Dr. Bernd Mühlbauer
1. Gutachter:	Prof. Dr. Bernd Mühlbauer
2. Gutachter:	Prof. Dr. Heinz Rothgang
Kolloquium am:	05.07.2024

Diese Veröffentlichung lag dem Promotionsausschuss als Dissertation vor.

# Abstract

**Background:** Medicinal products that are initially subject to prescription may be switched to over-the-counter status under certain conditions (so-called OTC switch).

**Objectives:** The aim of this research is to evaluate active pharmaceutical ingredients (APIs) and drug combinations pharmacologically with regard to their suitability for an OTC switch. Furthermore, the impact of OTC switches on drug therapy safety and on the statutory health insurance's (SHI's) drug expenditures are to be examined for selected APIs.

**Methods:** The selection of APIs and drug combinations to be evaluated was based on a published survey conducted by the German Association of Pharmaceutical Manufacturers (Bundesverband der Arzneimittelhersteller, BAH) from 2018 and existing therapy guidelines. Using criteria derived from the European Commission's *Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use*, pharmacological evaluations were performed. The results were summarized according to a traffic light rating system. In addition, desloratadine and sumatriptan, two APIs that have already undergone a partial OTC switch, were evaluated retrospectively and drug therapy safety was assessed on the basis of the inpatient diagnosis and prescription data of a German SHI fund, the hkk Krankenkasse, from 2016 to 2022. Furthermore, prescription volumes and costs of oral antihistamines and serotonin 5-HT<sub>1</sub> agonists (triptans) were analyzed for the same period.

**Results:** Eight APIs and two drug combinations were prospectively evaluated. Of these, only fexofenadine received a green light, indicating that an OTC switch is supported for this compound. In the retrospective evaluation, desloratadine received a green traffic light and sumatriptan a red one, which means that the OTC switch of the latter is considered critically. Nevertheless, no increase in inpatient diagnoses indicating adverse drug reactions or misuse of these agents was seen among hkk insureds after the two partial switches. At the same time, however, only minor or no savings were observed. Probable reasons for this were shifts towards other active ingredients that are still available on prescription or to more expensive dosage forms, as well as special regulations on the prescribability of OTC drugs.

**Conclusions:** Further OTC switches are conceivable, although the potential seems limited and possible risks should be weighed carefully. Savings in the SHI through OTC switches are possible, but cannot be postulated across-the-board, as they depend on various factors.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einführung in die Thematik.....	1
1.1	Verkaufsabgrenzung von Arzneimitteln .....	1
1.2	Grundlagen der gesetzlichen Krankenversicherung .....	6
1.2.1	Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenversicherung .....	6
1.2.2	Grundzüge der Preisbildung und Abrechnung von Arzneimitteln .....	8
2	Der aktuelle Kenntnis- und Forschungsstand .....	10
3	Zielstellung der Arbeit.....	15
4	Methodisches Vorgehen.....	17
4.1	Auswahlverfahren der zu bewertenden Wirkstoffe .....	17
4.1.1	Wirkstoffe ohne bisherigen OTC-Switch.....	17
4.1.2	Wirkstoffe mit erfolgtem OTC-Switch .....	20
4.2	Methodik zur Bewertung der Wirkstoffe.....	20
4.2.1	Beschreibung der Bewertungskriterien .....	20
4.2.2	Beschreibung des Ampelschemas .....	24
4.2.3	Validierung des Ampelschemas .....	25
4.3	Analyse von Sekundärdaten .....	33
4.3.1	Beschreibung der Datenbasis .....	33
4.3.2	Analyse zu Auswirkungen von OTC-Switches auf die AMTS anhand von Diagnosen bei Krankenhausfällen.....	34
4.3.3	Analyse zu Auswirkungen von OTC-Switches auf die AMTS anhand von Nebenwirkungs- und Fehlgebrauchsmeldungen.....	38
4.3.4	Analyse zu Auswirkungen von OTC-Switches auf das Verordnungsgeschehen anhand von Verordnungsdaten.....	38
5	Ergebnisse .....	40
5.1	Festlegung der Wirkstoffe .....	40
5.1.1	Synopse der Ergebnisse des BAH.....	40
5.1.2	Anwendungsgebiet Akne .....	41
5.1.3	Anwendungsgebiet Heuschnupfen (saisonale allergische Rhinitis) .....	43
5.1.4	Anwendungsgebiet Migräne.....	45

5.1.5 Anwendungsgebiet Muskelschmerzen.....	46
5.1.6 Anwendungsgebiet Sodbrennen .....	49
5.1.7 Bereits erfolgte OTC-Switches .....	51
5.2 Bewertung der Wirkstoffe .....	52
5.2.1 Akne: Topisches Clindamycin plus Benzoylperoxid und topisches Adapalen plus Benzoylperoxid.....	52
5.2.2 Heuschnupfen: Fexofenadin und intranasales Budesonid .....	65
5.2.3 Migräne: Rizatriptan und Ergotamin .....	82
5.2.4 Muskelschmerzen: Methocarbamol und Tizanidin .....	97
5.2.5 Sodbrennen: Lansoprazol und Cimetidin.....	107
5.2.6 Retrospektive Bewertung: Desloratadin .....	118
5.2.7 Retrospektive Bewertung: Sumatriptan .....	121
5.3 Versorgungsrelevante und gesundheitsökonomische Auswirkungen von OTC-Switches .....	125
5.3.1 Auswirkungen erfolgter OTC-Switches auf die AMTS.....	125
5.3.2 Auswirkungen erfolgter OTC-Switches auf das Verordnungsgeschehen .....	131
6 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse .....	137
7 Fazit und Ausblick .....	151
8 Literaturverzeichnis .....	152
9 Eigenständigkeitserklärung.....	170
10 Danksagung.....	171

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	5-Hydroxytryptamin
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
AMVerkRV	Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i> , Leitlinieninitiative zur allergischen Rhinitis
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischem Klassifikationssystem festgelegter Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAH	Bundesverband der Arzneimittelhersteller
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVerwG	Bundesverwaltungsgericht
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i> , ein Neuropeptid
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> , Ausschuss für Humanarzneimittel
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CYP1A2	Cytochrom P <sub>450</sub> 1A2
CYP3A4	Cytochrom P <sub>450</sub> 3A4
DDD	<i>Daily Defined Dose</i> , definierte Tagesdosis
DEGS1	erste Erhebungswelle zur Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Europäische Arzneimittel-Agentur
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , US-amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	<i>gastroesophageal reflux disease</i> , gastroösophageale Refluxerkrankung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HWG	Heilmittelwerbegesetz

ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision</i> , Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
k. A.	keine Angabe
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
LD <sub>50</sub>	mittlere letale Dosis
MAO	Monoaminoxidase
Mio.	Million
Mrd.	Milliarde
MTX	Methotrexat
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-aspartat-Rezeptor
NOEL	<i>No Observed Effect Level</i> , Dosis, bei der kein Effekt zu sehen ist
NSAR	nicht-steroidales Antirheumatikum
OTC	<i>over the counter</i> , sinngemäß: ohne Rezept erhältlich
PPI	Protonenpumpeninhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Rx	verschreibungspflichtig (von lat. <i>recipe</i> )
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SNRI	<i>Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor</i> , Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i> , selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TIA	transitorische ischämische Attacke
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Krankenhausfälle mit Herz-Kreislauf- und/oder Atemwegserkrankung pro Quartal je 100.000 hkk-Versicherte mit mindestens zwei vorangegangenen Desloratadin-Verordnungen .....	125
<b>Abbildung 2:</b> Krankenhausfälle mit Herz-Kreislauf- und/oder Atemwegserkrankung pro Quartal je 100.000 hkk-Versicherte mit mindestens zwei vorangegangenen Sumatriptan-Verordnungen .....	126
<b>Abbildung 3:</b> Krankenhausfälle mit Herz-Kreislauf- und/oder Atemwegserkrankung pro Quartal je 100.000 hkk-Versicherte unabhängig von der Vor-medikation .....	127
<b>Abbildung 4:</b> Krankenhausfälle mit Diagnosen, die potenziell einen Bezug zu Nebenwirkungen und Fehlgebrauch von Desloratadin und Sumatriptan aufweisen, pro Quartal je 100.000 hkk-Versicherte .....	128
<b>Abbildung 5:</b> Krankenhausfälle mit Diagnosen, die potenziell einen Bezug zu Nebenwirkungen und Fehlgebrauch von Desloratadin und Sumatriptan aufweisen, pro Jahr je 100.000 hkk-Versicherte, ohne ICD-10-Code Y57.* .....	129
<b>Abbildung 6:</b> Anzahl der Nebenwirkungs- und Fehlgebrauchsmeldungen aus Deutschland zu Desloratadin und Sumatriptan pro Jahr gemäß FAERS-Datenbank .....	130
<b>Abbildung 7:</b> Verordnungen oraler Antihistaminika in DDD pro Quartal je 100.000 hkk-Versicherte .....	131
<b>Abbildung 8:</b> Verordnungen oraler Antihistaminika in DDD pro Jahr je 100.000 hkk-Versicherte .....	132
<b>Abbildung 9:</b> Verordnungskosten oraler Antihistaminika in Euro pro Jahr je 100.000 hkk-Versicherte .....	133
<b>Abbildung 10:</b> Triptan-Verordnungen in DDD pro Quartal je 100.000 hkk-Versicherte .....	134
<b>Abbildung 11:</b> Triptan-Verordnungen in DDD pro Jahr je 100.000 hkk-Versicherte .....	135
<b>Abbildung 12:</b> Verordnungskosten der Triptane in Euro pro Jahr je 100.000 hkk-Versicherte .....	136
<b>Abbildung 13:</b> Anzahl der Meldungen zu Nebenwirkungen und Fehlgebrauch aus allen Ländern außer den USA pro Jahr gemäß FAERS-Datenbank .....	143
<b>Abbildung 14:</b> Prozentuale Verteilung der Packungsgrößen nach Verordnungsmenge in DDD pro Jahr bei den zulasten der hkk ausgestellten Sumatriptan-Verordnungen .....	148
<b>Abbildung 15:</b> Prozentuale Verteilung der Darreichungsformen nach Verordnungsmenge in DDD pro Jahr bei den zulasten der hkk ausgestellten Sumatriptan-Verordnungen.....	149

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> OTC-Switches von 2000 bis 2022 .....	4
<b>Tabelle 2:</b> Ergebnisse der Befragung des BAH unter Ärzten und Apothekenmitarbeitern, ob weitere OTC-Switches befürwortet werden .....	10
<b>Tabelle 3:</b> Ergebnisse der Befragung des BAH unter Verbrauchern, wie sie zu OTC-Switches stehen .....	10
<b>Tabelle 4:</b> Suchstrategien zur Leitlinienrecherche für die Festlegung der zu bewertenden Wirkstoffe, die noch keinem OTC-Switch unterlagen.....	18
<b>Tabelle 5:</b> Bewertung eines hypothetischen OTC-Switches von Chinin anhand der EU-Switch-Leitlinie .....	28
<b>Tabelle 6:</b> Bewertung eines hypothetischen OTC-Switches von topischer Salicylsäure anhand der EU-Switch-Leitlinie .....	32
<b>Tabelle 7:</b> Ergebnisse der Validierung des Ampelschemas zur Bewertung von OTC-Switches nach den Kapiteln 4.2.1 und 4.2.2 .....	32
<b>Tabelle 8:</b> Für die Analyse zur AMTS eingeschlossene Diagnosen, basierend auf dem Nebenwirkungsprofil von Desloratadin und Sumatriptan.....	34
<b>Tabelle 9:</b> Für die Analyse zur AMTS eingeschlossene und ausgeschlossene Diagnosen, die bei Nebenwirkungen verschlüsselt werden können.....	35
<b>Tabelle 10:</b> Für die Datenanalyse ausgewählte Wirkstoffe, die auf dem deutschen Markt verfügbar sind und zu der jeweils selben Wirkstoffgruppe gehören wie Desloratadin und Sumatriptan; ATC-Code gemäß Lauer-Taxe, OTC-Switches gemäß AMVV-Änderungsverordnungen (Stand: 01.04.2023).....	39
<b>Tabelle 11:</b> Ergebnisse der Befragung des BAH unter Ärzten und Apothekenmitarbeitern, welche Wirkstoffgruppen bzw. bei welchen Indikationen Wirkstoffe aus der Verschreibungspflicht entlassen werden könnten .....	40
<b>Tabelle 12:</b> Ergebnisse der Befragung des BAH unter Verbrauchern, an welchen Gesundheitsproblemen sie leiden und ob sie dafür mehr rezeptfreie Arzneimittel wünschen .....	41
<b>Tabelle 13:</b> Gemäß Leitlinie empfohlene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zur Akne-Therapie und deren Verkaufsabgrenzung gemäß Lauer-Taxe (Stand: 31.10.2021) sowie Verordnungsdaten aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst.....	42
<b>Tabelle 14:</b> Orale Antihistaminika und deren Verkaufsabgrenzung gemäß Lauer-Taxe, ATC-Code R06A, exklusive Kombinationen (Stand: 31.10.2021) .....	44
<b>Tabelle 15:</b> Intranasale Glucocorticoide und deren Verkaufsabgrenzung gemäß Lauer-Taxe, ATC-Code R01AD, exklusive Kombinationen (Stand: 31.10.2021), sowie Verordnungsdaten aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst .....	45



<b>Tabelle 16:</b> Triptane und deren Verkaufsabgrenzung gemäß Lauer-Taxe, ATC-Code N02CC (Stand: 31.10.2021) sowie Verordnungsdaten aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst.....	46
<b>Tabelle 17:</b> NSAR und deren Verkaufsabgrenzung sowie Zulassungsstatus bei Muskelschmerzen gemäß Lauer-Taxe, ausgewählt nach ATC-Code M01A und N02B, exklusive Präparate zur Injektion oder Infusion (Stand: 31.10.2021).....	47
<b>Tabelle 18:</b> Muskelrelaxantien und deren Verkaufsabgrenzung sowie Zulassungsstatus bei Muskelschmerzen gemäß Lauer-Taxe, ATC-Code M03, exklusive Präparate zur Injektion oder Infusion (Stand: 31.10.2021) sowie Verordnungsdaten aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst .....	48
<b>Tabelle 19:</b> Protonenpumpeninhibitoren und deren Verkaufsabgrenzung gemäß Lauer-Taxe, ATC-Code A02BC, exklusive Kombinationen (Stand: 31.10.2021), sowie Verordnungsdaten aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst .....	49
<b>Tabelle 20:</b> Antacida und deren Verkaufsabgrenzung gemäß Lauer-Taxe, ATC-Code A02A (Stand: 31.10.2021) .....	50
<b>Tabelle 21:</b> H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten und deren Verkaufsabgrenzung gemäß Lauer-Taxe, ATC-Code A02BA (Stand: 31.10.2021) .....	50
<b>Tabelle 22:</b> OTC-Switches von 2019 bis 2020 (Stand: 31.12.2022) gemäß den AMVV-Änderungsverordnungen.....	51
<b>Tabelle 23:</b> Verordnungsdaten gemäß PharMaAnalyst aus dem jeweiligen Vorjahr für Wirkstoffe, die 2018 bis 2020 erstmalig aus der Verschreibungspflicht entlassen wurden.....	52
<b>Tabelle 24:</b> Verordnungsdaten schädlich wirkender Wirkstoffe aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst.....	57
<b>Tabelle 25:</b> Verordnungsdaten für systemisches und topisches Clindamycin und Erythromycin aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst.....	59
<b>Tabelle 26:</b> Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von topischem Clindamycin plus Benzoylperoxid bei Akne anhand der EU-Switch-Leitlinie .....	61
<b>Tabelle 27:</b> Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von topischem Adapalen plus Benzoylperoxid bei Akne anhand der EU-Switch-Leitlinie .....	65
<b>Tabelle 28:</b> Lebenszeitprävalenzen der koronaren Herzkrankheit (KHK) insgesamt sowie unterteilt nach Herzinfarkt und Angina pectoris oder anderer Form der KHK, bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in der DEGS1-Studie nach Altersgruppe und Geschlecht.....	70
<b>Tabelle 29:</b> Lebenszeitprävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in der DEGS1-Studie nach Altersgruppe und Geschlecht .....	71
<b>Tabelle 30:</b> Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von Fexofenadin bei allergischer Rhinitis anhand der EU-Switch-Leitlinie .....	72
<b>Tabelle 31:</b> Verordnungsdaten für Corticoide aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst.....	77

<b>Tabelle 32:</b> Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von intranasalem Budesonid bei allergischer Rhinitis anhand der EU-Switch-Leitlinie .....	81
<b>Tabelle 33:</b> Verordnungsdaten für Mutterkornalkaloide und deren Derivate aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst .....	87
<b>Tabelle 34:</b> Verordnungsdaten für andere Triptane aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst.....	88
<b>Tabelle 35:</b> Verordnungsdaten für MAO-Hemmer aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst.....	89
<b>Tabelle 36:</b> Verordnungsdaten für Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Sertralin und Venlafaxin aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst .....	89
<b>Tabelle 37:</b> Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von Rizatriptan bei Migräne anhand der EU-Switch-Leitlinie .....	90
<b>Tabelle 38:</b> Verordnungsdaten für diverse CYP3A4-Hemmer aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst.....	94
<b>Tabelle 39:</b> Verordnungsdaten für einige relevante Betablocker aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst.....	95
<b>Tabelle 40:</b> Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von Ergotamin bei Migräne anhand der EU-Switch-Leitlinie .....	96
<b>Tabelle 41:</b> Verordnungsdaten für Barbiturate aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst.....	100
<b>Tabelle 42:</b> Verordnungsdaten für Opioide aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst.....	101
<b>Tabelle 43:</b> Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von Methocarbamol bei Muskelschmerzen anhand der EU-Switch-Leitlinie .....	102
<b>Tabelle 44:</b> Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von Tizanidin bei Muskelschmerzen anhand der EU-Switch-Leitlinie .....	106
<b>Tabelle 45:</b> Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von Lansoprazol bei Sodbrennen anhand der EU-Switch-Leitlinie.....	114
<b>Tabelle 46:</b> Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von Cimetidin bei Sodbrennen anhand der EU-Switch-Leitlinie .....	117
<b>Tabelle 47:</b> Bewertung des erfolgten OTC-Switches von Desloratadin bei allergischer Rhinitis und Urtikaria anhand der EU-Switch-Leitlinie.....	121
<b>Tabelle 48:</b> Bewertung des erfolgten OTC-Switches von Sumatriptan bei Migräne anhand der EU-Switch-Leitlinie.....	124
<b>Tabelle 49:</b> Anwendungsgebiete mit der höchsten Zustimmung zu weiteren OTC-Switches unter Ärzten und Apothekenmitarbeitern sowie der potenziell höchsten Nachfrage unter Verbrauchern.....	137
<b>Tabelle 50:</b> Zusammenfassung der Bewertung einzelner Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen hinsichtlich eines potenziellen OTC-Switches nach einem Ampelschema.....	138

**Tabelle 51:** Zusammenfassung der Bewertung einzelner Wirkstoffe hinsichtlich des erfolgten OTC-Switches nach einem Ampelschema ..... 141

## **Gender-Hinweis**

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit lediglich die männliche Form verwendet. Gemeint sind jedoch stets alle Geschlechter, sofern nicht ausdrücklich eine Unterscheidung im Text stattfindet.

# 1 Einführung in die Thematik

## 1.1 Verkaufsabgrenzung von Arzneimitteln

Die Abgabe von Arzneimitteln an Verbraucher unterliegt in Deutschland strengen gesetzlichen Regelungen. Gemäß § 48 des Arzneimittelgesetzes (AMG) in Verbindung mit der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel (AMVerkRV) existieren drei Verkaufsabgrenzungen: verschreibungspflichtig, apothekenpflichtig und freiverkäuflich. Diese werden nachfolgend näher erläutert.

Für den Bezug eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels wird eine gültige ärztliche Verordnung („Rezept“) benötigt. Im Gegensatz dazu können apothekenpflichtige Arzneimittel auch ohne Rezept erworben werden, allerdings nur, wie der Name bereits sagt, in Apotheken. Verschreibungspflichtige Präparate dürfen ebenfalls nur in Apotheken verkauft werden. Sie werden im allgemeinen Sprachgebrauch jedoch lediglich als verschreibungspflichtig bezeichnet, da die Verschreibungspflicht eine Apothekenpflicht impliziert. Sozialrechtlich wird hingegen in verschreibungspflichtige apothekenpflichtige Arzneimittel und nicht verschreibungspflichtige apothekenpflichtige Arzneimittel unterschieden (vgl. §§ 31, 34 SGB V). Diese ausführlichen Bezeichnungen werden in der vorliegenden Arbeit im Sinne der besseren Lesbarkeit bewusst nicht verwendet. Unter apothekenpflichtigen Arzneimitteln sind hier nur jene Präparate zu verstehen, die nicht der Verschreibungspflicht unterliegen. Im Unterschied zu verschreibungspflichtigen und apothekenpflichtigen Arzneimitteln sind freiverkäufliche Arzneimittel auch für den Verkauf außerhalb von Apotheken freigegeben. Solche freiverkäuflichen Arzneimittel findet man beispielsweise in Drogerien. Apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel werden auch unter dem Begriff OTC-Arzneimittel zusammengefasst, da sie ohne Rezept „über den Verkaufstisch“ (engl. *over the counter*, OTC) abgegeben werden dürfen.

Ist ein Arzneimittel zunächst nur mit Rezept erhältlich, kann es nach § 48 AMG zu einem späteren Zeitpunkt aus der Verschreibungspflicht entlassen werden und dadurch den Status eines apothekenpflichtigen Arzneimittels erlangen. Dieser Vorgang nennt sich OTC-Switch. Es findet folglich ein Wechsel (engl. *switch*) vom verschreibungspflichtigen Arzneimittel, auch Rx-Arzneimittel (von lat. *recipe*) genannt, zum OTC-Arzneimittel statt. Dabei ist zwischen national und zentral zugelassenen Präparaten zu unterscheiden. Für Arzneimittel mit einer nationalen Zulassung gilt, dass ein OTC-Switch wirkstoffbezogen erfolgt. Das bedeutet, dass die Entlassung aus der Verschreibungspflicht nicht namentlich für bestimmte

Präparate stattfindet, sondern dass alle national zugelassenen Präparate, die den entsprechenden Wirkstoff enthalten, in die Apothekenpflicht entlassen werden.

Davon abweichend können Wirkstoffe auch mit bestimmten Einschränkungen aus der Verschreibungspflicht entlassen werden, beispielsweise bis zu einer maximalen Tablettenanzahl. In diesem Fall existieren parallel verschreibungspflichtige und apothekenpflichtige Arzneimittel mit demselben Wirkstoff. Ein Beispiel hierfür ist Ibuprofen, welches gemäß der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV), in deren Anlage 1 alle verschreibungspflichtigen Wirkstoffe gelistet sind, in einer Dosierung bis zu 400 mg pro Tablette ohne Rezept erhältlich ist, als 600 mg-Tablette jedoch der Verschreibungspflicht unterliegt. Für Arzneimittel mit einer auf europäischer Ebene erteilten zentralen Zulassung erfolgt ein OTC-Switch hingegen präparatebezogen. Auch dadurch ist es möglich, dass auf dem deutschen Markt zeitgleich verschreibungspflichtige und apothekenpflichtige Präparate mit demselben Wirkstoff verfügbar sind. Dies trifft zum Beispiel auf Desloratadin zu. Während diverse Generika mit einer nationalen Zulassung bereits ohne Rezept erhältlich sind, ist das Präparat Aeries®, das durch die Europäische Kommission zentral zugelassen wurde, weiterhin verschreibungspflichtig (Lauer-Fischer, 2023). Die Anlage 1 der AMVV stellt dementsprechend klar, dass Desloratadin-haltige Arzneimittel „in der oralen Anwendung zur symptomatischen Behandlung bei allergischer Rhinitis und Urtikaria bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zwei Jahren“ nicht verschreibungspflichtig sind, „es sei denn, es handelt sich um von der Europäischen Kommission als verschreibungspflichtig zugelassene Arzneimittel“. Um die Entlassung von Desloratadin aus der Verschreibungspflicht hatte es zuvor einen jahrelangen Rechtsstreit gegeben (vgl. BVerwG, Urteil vom 12.09.2019 - 3 C 3.18).

Die bestehenden Switch-Prozesse in Europa und die gesetzlichen Voraussetzungen dafür wurden bereits in einer Arbeit von Bettendorf ausführlich betrachtet (Bettendorf P, 2018). Daher soll der Ablauf in Deutschland hier nur kurz dargestellt werden. Die Grundlagen zur Verschreibungspflicht finden sich in § 48 AMG. Darin ist unter anderem geregelt, dass eine Rechtsverordnung festlegt, welche Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen der Verschreibungspflicht unterliegen. Bei der besagten Rechtsverordnung handelt es sich um die bereits erwähnte AMVV. Die Entlassung eines Wirkstoffs aus der Verschreibungspflicht erfordert also stets eine Änderung der AMVV für diesen bestimmten Wirkstoff.

Für national zugelassene Arzneimittel beginnt der Switch-Prozess meist damit, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) bei der zuständigen Bundesoberbehörde, welche in der Regel das Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) ist, einen Antrag auf Aufhebung der Verschreibungspflicht stellt. Beim BfArM ist der

Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht nach § 53 Abs. 2 AMG tätig, welcher aus 22 Mitgliedern besteht, zweimal jährlich tagt und Empfehlungen zu den gestellten Anträgen beschließt. Diese Empfehlungen werden an den Verordnungsgeber, das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) weitergegeben (BfArM, 2023c).

Für Arzneimittel mit einer durch die Europäische Kommission erteilten zentralen Zulassung ist das Prozedere hingegen wie folgt: Der pharmazeutische Unternehmer kann bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) einen Änderungsantrag oder einen gesonderten Zulassungsantrag stellen. Daraufhin gibt der Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) eine Stellungnahme zu diesem Antrag ab. Auf deren Grundlage entscheidet schließlich die Europäische Kommission über den möglichen OTC-Switch (Europäische Kommission, 2006a). Für die Umsetzung der Entscheidung der Europäischen Kommission in deutsches Recht ist auch hier der Verordnungsgeber, d.h. das BMG, zuständig.

Das BMG kann mittels einer Rechtsverordnung die AMVV ändern, benötigt dafür allerdings die Zustimmung des Bundesrates. Die Änderungsverordnung wird schließlich im Bundesgesetzblatt veröffentlicht (BfArM, 2023c). Auf Gesetzesebene ist ein OTC-Switch an dieser Stelle abgeschlossen.

Die Voraussetzungen dafür, welche Wirkstoffe für einen Switch in Frage kommen, sind zwar nicht detailliert geregelt, werden jedoch durch das AMG grob abgesteckt. Die jeweiligen Arzneimittel müssen bereits längere Zeit im Handel sein, denn ein neuer Wirkstoff kann frühestens nach drei Jahren aus der Verschreibungspflicht entlassen werden. Zudem müssen sich die betreffenden Arzneimittel als verträglich und sicher bei bestimmungsgemäßem Gebrauch herausgestellt haben. Für einen Switch kommen hingegen keine Wirkstoffe in Betracht, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die Gesundheit gefährden können, wenn sie ohne ärztliche Überwachung angewendet werden. Gleiches gilt für Wirkstoffe, die häufig in erheblichem Umfang nicht bestimmungsgemäß angewendet werden und dadurch ein Gesundheitsrisiko bergen, also beispielsweise Wirkstoffe mit hohem Abhängigkeitspotenzial. Nähere Angaben zu den Voraussetzungen für einen OTC-Switch macht das AMG nicht.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über alle im Zeitraum von 2000 bis 2022 in Deutschland erfolgten OTC-Switches.

**Tabelle 1: OTC-Switches von 2000 bis 2022**  
nach (BAH, 2014), aktualisiert anhand der AMVV-Änderungsverordnungen

<b>Jahr</b>	<b>Aus der Verschreibungspflicht entlassener Wirkstoff</b>
<b>2000</b>	Nicotin als Pflaster zur Raucherentwöhnung
<b>2001</b>	Terbinafin äußerlich bei Pilzkrankungen
	Ibuprofen in flüssiger Form bei Schmerzen
	Ranitidin bis 75 mg bei Sodbrennen
<b>2002</b>	Naproxen bis 250 mg bei Schmerzen
	Ibuprofen als Zäpfchen bei Schmerzen
	Lodoxamid als Augentropfen bei Heuschnupfen ( <i>außer Vertrieb</i> )
<b>2003</b>	Triamcinolonacetonid als Hafttabletten zur Anwendung bei Entzündungen im Mund
	Azelastin als Augentropfen bei Heuschnupfen
<b>2004</b>	Nicotin als orale Zubereitungen zur Raucherentwöhnung
	Flurbiprofen bei Entzündungen des Rachenraums
	Diclofenac bis 12,5 mg bei Schmerzen
<b>2005</b>	Penciclovir bei Lippenherpes
	Ibuprofen bis 400 mg bei Migräne
	Miconazol bei Pilzkrankungen in der Mundhöhle
	Minoxidil bei Haarausfall
<b>2006</b>	Naratriptan bis 2 x 2,5 mg bei Migräne für 18- bis 65-Jährige
<b>2007</b>	Hydrocortison bis 0,5 % zur topischen Anwendung
	Diclofenac – Erhöhung der Einzeldosis im OTC-Bereich auf 25 mg
<b>2009</b>	Almotriptan bis 2 x 12,5 mg bei Migräne für 18- bis 65-Jährige
	Omeprazol bis 20 mg bei Sodbrennen und saurem Aufstoßen
	Orlistat bis 60 mg bei Adipositas (zentral zugelassene OTC-Arzneimittel)
<b>2010</b>	Pantoprazol bis 20 mg bei Refluxsymptomen
<b>2011</b>	Orlistat bis 60 mg – Erweiterung auf national zugelassene Arzneimittel
<b>2012</b>	Nicotin – Erhöhung der rezeptfrei erhältlichen Menge
<b>2013</b>	Racecadotril bis 100 mg für Erwachsene bei Durchfall
	Benzydamin bei Entzündungen im Mundraum
	Ibuprofen bis 400 mg plus Pseudoephedrin bis 60 mg in Kombination bei Erkältungssymptomen
<b>2014</b>	Esomeprazol bis 20 mg bei Sodbrennen und saurem Aufstoßen
	Ketotifen als Augentropfen bei Allergie
<b>2015</b>	Levonorgestrel zur Notfallkontrazeption
	Ulipristalacetat zur Notfallkontrazeption (zentral zugelassenes Arzneimittel EllaOne®)
<b>2016</b>	Ulipristalacetat zur Notfallkontrazeption – Erweiterung auf national zugelassene Arzneimittel
	Fluticasonpropionat als Nasenspray bei saisonaler Allergie
	Mometasonfuroat als Nasenspray bei saisonaler Allergie
	Racecadotril bis 30 mg für Kinder ab zwölf Jahren bei Durchfall



<b>2017</b>	Aciclovir plus Hydrocortison in Kombination bei Lippenherpes als Creme bis 2g mit 1 % Hydrocortison und bis 100 mg Aciclovir Ibuprofen als Pflaster bei Schmerzen
<b>2018</b>	Ibuprofen bis 400 mg plus Coffein bis 100 mg in Kombination bei Schmerzen
<b>2019</b>	Levocetirizin als feste Zubereitung bei Allergie Hydrocortisonacetat 0,2% plus Natriumbituminosulfonat in Kombination bei Hauterkrankungen
<b>2020</b>	Almotriptan – Streichung der Altersbegrenzung Desloratadin bei Allergie Ibuprofen – Senkung der Altersgrenze auf 3 Monate Naratriptan – Streichung der Altersbegrenzung Sumatriptan bis 2 x 50 mg bei Migräne
<b>2022</b>	Bilastin bei Allergie Dexibuprofen bis 200 mg bei Schmerzen Ibuprofen bis 200 mg plus Paracetamol bis 500 mg in Kombination bei Schmerzen Levodropropizin bei Reizhusten

Dabei wird deutlich, dass bei manchen Wirkstoffen nur weitere Darreichungsformen in die Apothekenpflicht entlassen wurden, beispielsweise bei Ibuprofen. Bei anderen Switches wurden hingegen Restriktionen, z.B. hinsichtlich des Alters oder der Dosierung, aufgehoben bzw. angepasst. Dementsprechend bedeutet nicht jeder OTC-Switch, dass ein weiterer Wirkstoff in der Selbstmedikation verfügbar wird. Darüber hinaus werden viele Wirkstoffe nur teilweise in die Apothekenpflicht entlassen.

Da bereits zahlreiche Arzneimittel einen OTC-Switch durchlaufen haben, stellen OTC-Präparate heutzutage einen großen Markt dar. Im Jahr 2022 wurden in deutschen Apotheken 610 Millionen (Mio.) Packungen rezeptfreier Arzneimittel abgegeben. Dies entspricht rund 43,4 % aller abgegebenen Arzneimittelpackungen. Davon entfielen 76,0 % auf die Selbstmedikation mit apothekenpflichtigen Arzneimitteln und 17,9 % auf ärztliche Verordnungen solcher apothekenpflichtigen Arzneimittel. Diese sind seit dem Jahr 2004 nur noch für Kinder unter zwölf Jahren, Jugendliche mit Entwicklungsstörung unter 18 Jahren und in einigen Ausnahmefällen für Erwachsene zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig (vgl. Kapitel 1.2.1). Weitere 6,0 % der abgegebenen Packungen entfielen auf die Selbstmedikation mit freiverkäuflichen Arzneimitteln. Am Gesamtumsatz von 64,27 Milliarden (Mrd.) Euro waren OTC-Präparate mit einem Anteil von rund 7,8 % beteiligt. Davon wurden 72,9 % durch die Selbstmedikation mit apothekenpflichtigen Arzneimitteln und 21,7 % durch Verordnungen apothekenpflichtiger Arzneimittel umgesetzt sowie 5,3 % durch die Selbstmedikation mit freiverkäuflichen Arzneimitteln (DAV, 2023).

## **1.2 Grundlagen der gesetzlichen Krankenversicherung**

### **1.2.1 Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenversicherung**

Für das Verständnis dieser Arbeit sind Grundkenntnisse zum gesetzlich definierten Leistungsumfang der GKV erforderlich. Daher werden die bestehenden Regelungen in Bezug auf Arzneimittel nachfolgend kurz erläutert.

Die wichtigste rechtliche Grundlage bildet das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch (SGB V). In § 27 SGB V wird der Leistungsanspruch zunächst allgemein umrissen. Demnach haben gesetzlich Versicherte Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. Die Krankenbehandlung umfasst die ärztliche Behandlung einschließlich Psychotherapie als ärztliche und psychotherapeutische Behandlung, die zahnärztliche Behandlung, die Versorgung mit Zahnersatz einschließlich Zahnkronen und Suprakonstruktionen, die Versorgung mit Arznei-, Verband-, Heil- und Hilfsmitteln sowie mit digitalen Gesundheitsanwendungen, die häusliche Krankenpflege, außerklinische Intensivpflege und Haushaltshilfe, die Krankenhausbehandlung und Leistungen zur medizinischen Rehabilitation und ergänzende Leistungen. Hingegen finden beispielsweise Kosmetika und Nahrungsergänzungsmittel keine Erwähnung. Daraus ergibt sich, dass diese keine GKV-Leistung sind. In § 31 Abs. 1 SGB V sind die Leistungen bezüglich Arzneimitteln näher bestimmt. Versicherte haben danach Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen und apothekenpflichtigen Arzneimitteln, soweit die Arzneimittel nicht nach § 34 SGB V oder durch die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ausgeschlossen sind. Für jene Arzneimittel, die lediglich apothekenpflichtig und nicht verschreibungspflichtig sind, findet sich ein weitreichender Ausschluss in § 34 SGB V. Sie sind lediglich für Kinder und Jugendliche unter zwölf Jahren sowie für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen unter 18 Jahren eine Kassenleistung. Durch einen OTC-Switch fällt daher ein Arzneimittel, das zuvor eine Kassenleistung war, für Erwachsene und die meisten Jugendlichen aus dem Leistungsspektrum der GKV heraus. Das OTC-Arzneimittel bleibt nur dann eine Kassenleistung, wenn der Wirkstoff oder die Wirkstoffgruppe durch den G-BA auf eine Ausnahmeliste gesetzt wird. Dabei handelt es sich um die Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). Diese listet auf, welche apothekenpflichtigen Arzneimittel bei welchen schwerwiegenden Erkrankungen zulasten der GKV verordnet werden dürfen. Ein OTC-Switch wirkt sich jedoch nicht nur auf die Präparate aus, die den aus der Verschreibungspflicht entlassenen Wirkstoff enthalten. Indirekt kann ein solcher Switch auch Folgen für die Verordnungs-

fähigkeit ähnlicher Wirkstoffe haben. Grund dafür ist das Wirtschaftlichkeitsgebot gemäß § 12 SGB V in Verbindung mit der AM-RL. Danach muss jede Leistung der GKV, also auch ein verordnetes Arzneimittel, wirtschaftlich sein. Der Arzt hat dabei zu prüfen, ob ein apothekenpflichtiges Arzneimittel, welches der Versicherte in den meisten Fällen selbst zu zahlen hat, medizinisch ausreichend und zweckmäßig ist. Dies lässt sich anhand eines Beispiels gut verdeutlichen: Bei Heuschnupfen werden häufig Wirkstoffe aus der Gruppe der oralen Antihistaminika eingesetzt. In dieser Wirkstoffgruppe fanden bereits zahlreiche OTC-Switches statt, zuletzt im Jahr 2019 für Levocetirizin, 2020 für Desloratadin und 2022 für Bilastin (vgl. Kapitel 1.1). Sofern ein Arzt einem Versicherten in der Vergangenheit den immer noch verschreibungspflichtigen Wirkstoff Fexofenadin verordnet hat, muss er inzwischen nicht nur die bereits langjährig ohne Rezept erhältlichen Wirkstoffe Cetirizin und Loratadin als Therapiealternativen prüfen, sondern auch Levocetirizin, Desloratadin und Bilastin, bevor er Fexofenadin auf einem Kassenrezept verordnen kann. Sollte beispielsweise Desloratadin zur Allergiebehandlung in Frage kommen, so ist Fexofenadin keine Kassenleistung, obwohl es selbst keinem OTC-Switch unterlag. All diese Regelungen führen dazu, dass die Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht auch für die Krankenkassen als Kostenträger von Bedeutung ist.

Ein Arzneimittel kann auch aus weiteren Gründen schon vor einem OTC-Switch keine Kassenleistung sein. Dies trifft auf verschreibungspflichtige Arzneimittel zu, die nach § 34 SGB V ausgeschlossen sind. Für Erwachsene handelt es sich dabei um verschreibungspflichtige Arzneimittel zur Anwendung bei Erkältungskrankheiten und grippalen Infekten einschließlich der bei diesen Krankheiten anzuwendenden Schnupfenmittel, Schmerzmittel, hustendämpfenden und hustenlösenden Mittel, zudem um alle Mund- und Rachentherapeutika, außer wenn sie bei Pilzinfektionen angewendet werden, Arzneimittel gegen Reisekrankheit und Abführmittel. Ausgeschlossen sind außerdem Arzneimittel, bei deren Anwendung eine Erhöhung der Lebensqualität im Vordergrund steht, insbesondere solche, die überwiegend zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, der Anreizung sowie Steigerung der sexuellen Potenz, zur Raucherentwöhnung, zur Abmagerung oder zur Zügelung des Appetits, zur Regulierung des Körpergewichts oder zur Verbesserung des Haarwuchses dienen. Darüber hinaus sind diverse Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen sowie Arzneimittel für bestimmte Indikationen gemäß Anlage III der AM-RL ausgeschlossen. Eine nähere Erläuterung dazu ist jedoch für das Verständnis dieser Arbeit nicht erforderlich. Bei den nach § 34 SGB V sowie nach Anlage III der AM-RL ausgeschlossenen Arzneimitteln ergeben sich somit durch eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht keine Änderungen hinsichtlich der Verordnungsfähigkeit.

### 1.2.2 Grundzüge der Preisbildung und Abrechnung von Arzneimitteln

Auf eine Darstellung aller Preisregulierungsmechanismen, die in der GKV etabliert sind, wird aufgrund des Umfangs verzichtet, jedoch sollen die für diese Arbeit relevanten Aspekte der Preisbildung und der Abrechnung von Arzneimitteln kurz umrissen werden.

Verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen in Deutschland der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Dadurch kostet ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel bundesweit in jeder Apotheke gleich viel. Im Gegensatz dazu kann der Verkaufspreis eines OTC-Arzneimittels durch die Apotheke frei kalkuliert werden. Lediglich bei der Verordnung auf einem Kassenrezept gilt gemäß § 129 Abs. 5a SGB V auch für OTC-Arzneimittel ein einheitlicher Apothekenverkaufspreis (AVK).

Gesetzliche Krankenkassen erhalten auf den AVK jedes zu ihren Lasten abgerechneten Arzneimittels gesetzlich vorgeschriebene Rabatte. Zum einen handelt es sich dabei um den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V. Zum anderen muss der pU Pflichtrabatte nach § 130a Abs. 1 bis 3c SGB V gewähren, die jedoch über die Apotheke abgerechnet werden. Von diesen Pflichtrabatten abzugrenzen sind jene Rabatte, die im Rahmen sogenannter Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V vereinbart werden. Diese können zusätzlich zwischen dem pU und der Krankenkasse ausgehandelt werden. Während alle Pflichtrabatte über die Apotheke abgewickelt werden, erfolgt die Abrechnung von Rabatten aus Rabattverträgen direkt zwischen dem pU und der Krankenkasse. Alternativ kann auch ein Dienstleister für die Krankenkasse tätig sein und die Prozesse rund um die Rabattverträge übernehmen.

Versicherte haben zudem auf Arzneimittel eine Zuzahlung nach § 61 SGB V zu leisten. Sie beträgt 10 % des AVK, mindestens jedoch 5 Euro und maximal 10 Euro. Bei Arzneimitteln mit einem AVK unter 5 Euro entspricht die Höhe der Zuzahlung dem AVK. Eine Besonderheit besteht bei Arzneimitteln, die einem Festbetrag unterliegen: In diesem Fall wird die Zuzahlung nicht bezogen auf den AVK berechnet, sondern bezogen auf den Festbetrag. Eine genauere Erläuterung zum Begriff des Festbetrags findet sich im nachfolgenden Absatz. Die Zuzahlung wird ebenso wie die gesetzlichen Pflichtrabatte durch die Apotheke abgewickelt. Einzelne Arzneimittel können nach § 31 Abs. 3 SGB V von der Zuzahlung freigestellt sein. Darüber hinaus können auch Versicherte nach § 62 SGB V von der Zuzahlung befreit sein, wenn sie ihre individuelle Belastungsgrenze erreicht haben. Nähere Erläuterungen dazu sind für das Verständnis der vorliegenden Arbeit jedoch entbehrlich.

Pflichtrabatte, Rabattverträge und Zuzahlungen sind gesetzlich vorgesehene Maßnahmen zur Dämpfung der GKV-Ausgaben für Arzneimittel. Ein weiteres Kostendämpfungsinstrument sind Festbeträge. Dabei handelt es sich um Höchstbeträge, die gesetzliche Krankenkassen für bestimmte Arzneimittel übernehmen müssen. Für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können, bestimmt gemäß § 35 SGB V der G-BA. Jeweils zu einer Festbetragsgruppe zusammengefasst werden in Stufe 1 Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen, in Stufe 2 Arzneimittel mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen, und in Stufe 3 Arzneimittel mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen. Der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) setzt daraufhin den jeweiligen Festbetrag fest. Wird ein festbetragsgeregeltes Arzneimittel auf einem Kassenrezept verordnet, dessen AVK über dem Festbetrag liegt, so trägt die Krankenkasse gemäß § 31 Abs. 2 SGB V nur die Kosten bis zur Höhe des Festbetrags. Aus der Differenz zwischen AVK und Festbetrag ergeben sich sogenannte Mehrkosten für Versicherte.

## 2 Der aktuelle Kenntnis- und Forschungsstand

Bereits im Jahr 2017 wurde durch den Bundesverband der Arzneimittelhersteller (BAH) eine Befragung unter Ärzten, Apothekenmitarbeitern und Verbrauchern zu OTC-Switches durchgeführt. Unter anderem wurde erfragt, ob weitere Switches befürwortet werden und bei welchen Indikationen diese erfolgen könnten. Die Ergebnisse der Befragung wurden im Juni 2018 veröffentlicht (BAH, 2018).

**Tabelle 2: Ergebnisse der Befragung des BAH unter Ärzten und Apothekenmitarbeitern, ob weitere OTC-Switches befürwortet werden**

Befragte Gruppe	Ja	Ja, mit Einschränkungen	Eher nein	Nein	Keine Angabe
Ärzte	23 %	28 %	20 %	25 %	4 %
Apothekenmitarbeiter	44 %	41 %	12 %	3 %	0 %

Unter den 640 befragten Ärzten befürwortete rund die Hälfte weitere Switches. Demgegenüber stehen insgesamt 45 %, die eine Entlassung weiterer Arzneimittel aus der Verschreibungspflicht nicht oder eher nicht befürworten. Bei den insgesamt 940 Apothekenmitarbeitern, darunter 752 Apotheker und 145 pharmazeutisch-technische Assistenten, ist eine deutlich stärkere Zustimmung zu weiteren OTC-Switches erkennbar (Tabelle 2).

Eine weitere Fragestellung des BAH an die Ärzte und Apothekenmitarbeiter bezog sich darauf, welche Wirkstoffgruppen bzw. bei welchen Indikationen Wirkstoffe aus der Verschreibungspflicht in die Apothekenpflicht entlassen werden könnten. Auf eine Darstellung der entsprechenden Ergebnisse wird an dieser Stelle verzichtet, da sie im Kapitel 5.1.1 erfolgt.

Die Befragung der Verbraucher wies andere Aspekte auf als die Befragung unter Ärzten und Apothekenmitarbeitern. Tabelle 3 zeigt, welche Aussagen durch die 1.000 Verbraucher ab 15 Jahren bewertet wurden.

**Tabelle 3: Ergebnisse der Befragung des BAH unter Verbrauchern, wie sie zu OTC-Switches stehen (1 = stimme voll und ganz zu, 7 = stimme überhaupt nicht zu, k. A. = keine Angabe)**

Aussage	1	2	3	4	5	6	7	k. A.
OTC-Switches finde ich gut, denn der Apotheker berät mich zuverlässig	20 %	17 %	20 %	19 %	5 %	5 %	8 %	7 %
OTC-Switches sehe ich positiv, weil ich dann noch besser bei der Wahl des für mich richtigen Arzneimittels mitsprechen kann	18 %	19 %	18 %	16 %	6 %	4 %	10 %	8 %
OTC-Switches finde ich gut, denn so spare ich mir den Weg zum Arzt	18 %	16 %	17 %	14 %	8 %	4 %	17 %	7 %

Anhand der Ergebnisse sind potenzielle Vorteile von Switches aus dem Blickwinkel der Verbraucher erkennbar. Zum einen stimmen 51 % der Befragten zu, dass sie es positiv finden, sich den Weg zum Arzt zu sparen (Antwortkategorien 1 bis 3 auf der Skala bis 7). Zum anderen sehen es 55 % als Vorteil, dass sie bei der Wahl des für sie richtigen Arzneimittels besser mitsprechen können (Antwortkategorien 1 bis 3). Mit 36 % ist hingegen reichlich ein Drittel der Befragten eher unschlüssig bis gar nicht einverstanden bezüglich dieser Aussage (Antwortkategorien 4 bis 6). Zudem stimmen 57 % der Befragten der Aussage zu, dass sie die Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht befürworten, weil der Apotheker sie zuverlässig berät (Antwortkategorien 1 bis 3). Dem gegenüber stehen 37 %, die hinsichtlich dieses Punkts unschlüssig bis nicht einverstanden sind (Antwortkategorien 4 bis 6). Offen bleibt an der Stelle, ob der Aussage nicht zugestimmt wurde, da OTC-Switches grundsätzlich abgelehnt werden oder ob keine Zustimmung erfolgt ist, da die Beratungsleistung in der Apotheke als unzureichend empfunden wird.

Des Weiteren wurden die Verbraucher gefragt, an welchen Gesundheitsproblemen sie leiden und ob sie dafür mehr rezeptfreie Arzneimittel wünschen. Die Ergebnisse sind im Kapitel 5.1.1 aufgeführt. Inwieweit sich die Verbraucher bei den jeweiligen Anwendungsgebieten konkrete Wirkstoffe vorstellen können und welche dies gegebenenfalls sind, bleibt offen. Die gesamte Publikation des BAH benennt keine einzelnen Wirkstoffe.

Eine Bewertung der genannten Wirkstoffgruppen bzw. der sich hinter den Indikationen verbergenden Wirkstoffe hinsichtlich der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) nach einem möglichen OTC-Switch erfolgt im Rahmen der Publikation des BAH ebenfalls nicht. Es wurden somit Wünsche und Meinungen von Ärzten, Apothekenmitarbeitern und potenziellen Anwendern erfragt, jedoch keine tiefergehenden Analysen mit pharmakologischem Ansatz durchgeführt. Da wie bereits beschrieben der Anstoß des Switch-Prozesses meist durch den pU erfolgt, ist diese Veröffentlichung des BAH ein interessanter Anhaltspunkt dafür, für welche Wirkstoffe zukünftig Anträge gestellt werden könnten. Pharmakologische Gesichtspunkte fehlen jedoch. Dies gilt beispielsweise auch für eine Umfrage von Arisi et al. zum möglichen OTC-Switch der Progesteron-Monopille (Arisi E, Bauer C, Farris M et al., 2022).

Der Aspekt einer pharmakologischen Betrachtung von OTC-Switches findet sich zum Teil in anderen Arbeiten. Bezogen auf vergangene Switches liefert die Arbeit von Barrenberg und Garbe aus dem Jahr 2017 Erkenntnisse. Die Autorinnen untersuchten die pharmakologischen Eigenschaften der zwischen 2006 und 2015 in Deutschland aus der Verschreibungspflicht entlassenen Wirkstoffe und

inwieweit diese OTC-Switches der *Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use* der Europäischen Kommission, kurz als EU-Switch-Leitlinie bezeichnet, folgten. Dabei stellten sie fest, dass nur ein Teil der durchgeführten Switches mit der EU-Leitlinie konform war. Zudem nimmt die Arbeit von Barrenberg und Garbe eine kurze Einordnung vor, wie häufig in Deutschland OTC-Switches stattfinden im Vergleich zu anderen Ländern. Die Anzahl der Switches ist demnach vergleichbar mit derer in den Niederlanden, Australien und den USA, jedoch geringer als in Japan, Großbritannien und Neuseeland. Zudem stellten die Autorinnen fest, dass in Deutschland zwischen 1990 und 2000 mit 36 OTC-Switches deutlich mehr Wirkstoffe aus der Verschreibungspflicht entlassen wurden als im von ihnen betrachteten Zeitraum. Als mögliche Erklärung führten sie an, dass alle offensichtlich für einen Switch geeigneten Wirkstoffe bereits aus der Verschreibungspflicht entlassen wurden (Barrenberg E, Garbe E, 2017).

Neben einer theoretischen pharmakologischen Bewertung von OTC-Switches sind vor allem die tatsächlichen Auswirkungen auf die AMTS von Interesse. Auf diesen Punkt konzentriert sich beispielsweise die Arbeit von Hockenull et al., in der anhand einer Umfrage der Zusammenhang zwischen dem Verkaufsstatus von Codein und dessen nicht-medizinischem Gebrauch untersucht wurde. Die Prävalenz eines solchen Fehlgebrauchs war in Spanien und Großbritannien acht bzw. vier Mal höher als in Deutschland und Italien. Da in den beiden erstgenannten Ländern Codein als OTC-Arzneimittel verfügbar ist, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Verfügbarkeit von Codein ohne ärztliche Verschreibung mit einem verstärkten Missbrauch des Wirkstoffs assoziiert ist (Hockenull J, Wood DM, Fonseca F et al., 2022). Des Weiteren beschäftigt sich die etwas ältere Arbeit von Schmiedl et al. aus dem Jahr 2014 mit der AMTS von Arzneimitteln, die ohne Verschreibung erhältlich sind. Die Autoren führten eine multizentrische Langzeitstudie zu Neben- und Wechselwirkungen von OTC-Arzneimitteln durch, die zur Hospitalisierung führten. Am häufigsten traten demnach Blutungen im Magen-Darm-Trakt als Nebenwirkung auf. Als problematisch wurden hier zum Beispiel die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure (ASS), Ibuprofen und Diclofenac identifiziert (Schmiedl S, Rottenkolber M, Hasford J et al., 2014). In anderen Arbeiten zeigten sich hingegen positive Ergebnisse hinsichtlich der AMTS nach einem OTC-Switch. Italia et al. untersuchten die Auswirkungen des OTC-Switches der „Pille danach“ in mehreren europäischen Ländern. Sie stellten fest, dass seit der Entlassung aus der Verschreibungspflicht ein deutlicher Anstieg der Einnahme der „Pille danach“ zu verzeichnen war. Zugleich zeigte sich eine niedrigere Rate an Schwangerschaftsabbrüchen in den 15 Jahren nach dem OTC-Switch verglichen mit den 15 Jahren vor dem OTC-



Switch. Die Entlassung der „Pille danach“ aus der Verschreibungspflicht hat demnach möglicherweise zur Reduktion der ungewollten Schwangerschaften beigetragen (Italia S, Schröder-Bäck P, Brand H, 2020). Des Weiteren haben sich Carnovale et al. mit der AMTS von Fexofenadin beschäftigt, welches in Italien seit 2016 rezeptfrei erhältlich ist. Sie stellten fest, dass nach dem OTC-Switch keine höheren Nebenwirkungsmelderaten für den Wirkstoff zu verzeichnen waren als davor, allerdings bei sehr kleinen Fallzahlen (Carnovale C, Battini V, Gringeri M et al., 2022). Diese Arbeiten verdeutlichen sowohl negative als auch positive Effekte, die OTC-Switches mit sich bringen können.

Darüber hinaus sind OTC-Switches kürzlich durch einen Richtlinienentwurf der Europäischen Kommission in den Fokus gerückt. Der Entwurf aus dem April 2023 sieht vor, dass alle antimikrobiell wirksamen Arzneimittel wie z.B. Antibiotika, Antimykotika und Virustatika rezeptpflichtig sein sollen. Auch Desinfektionsmittel und Antiseptika wären von der Regelung betroffen. Gleiches ist für Arzneimittel mit Wirkstoffen, die ein Umweltrisiko darstellen, vorgesehen. Sollte eine entsprechende Richtlinie verabschiedet werden, müssten zahlreiche derzeit rezeptfreie Präparate erneut der Verschreibungspflicht unterstellt werden (Moll D, 2023). Der Ausgang des europäischen Gesetzgebungsverfahrens bleibt abzuwarten.

Nicht zuletzt fokussieren einige Arbeiten auf die ökonomischen Auswirkungen von OTC-Switches und die gesellschaftlichen Vorteile, beispielsweise im Sinne einer Senkung der Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen. Eine von der *Association of the European Self-Care Industry* finanziell unterstützte Studie von May und Bauer ermittelte anhand eines Modells, dass in Europa durch die Selbstmedikation jährlich 26,31 Mrd. Euro an direkten Kosten und 10,41 Mrd. Euro an indirekten Kosten eingespart werden. Jeder Euro, der durch Verbraucher für die Selbstmedikation aufgewendet wird, geht der Berechnung zufolge mit einer Einsparung von 6,70 Euro für das jeweilige nationale Gesundheitssystem und die Volkswirtschaft einher. Die Autoren schlussfolgern, dass bei einer verstärkten Selbstbehandlung mit rezeptfreien Arzneimitteln weitere Einsparpotenziale in Höhe von 17,60 Mrd. Euro realisiert werden könnten (May U, Bauer C, Schneider-Ziebe A et al., 2023). Auf Abrechnungsdaten basierende Untersuchungen zu tatsächlichen finanziellen Auswirkungen fehlen jedoch.

Insgesamt lässt sich anhand der vorhandenen Literatur feststellen, dass eine Forschungslücke zur AMTS möglicher zukünftiger OTC-Switches besteht. Da gezeigt werden konnte, dass vergangene Switches nicht immer den Empfehlungen der EU-Leitlinie entsprachen, ist eine frühzeitige pharmakologische Bewertung potenzieller Wirkstoffe für einen OTC-Switch von besonderem

Interesse. Zudem wurde der tatsächliche Einfluss der Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht bisher nur unzureichend untersucht. Die AMTS als relevanter Teil der Patientensicherheit, die wiederum ein Kriterium der Versorgungsqualität ist (IQTiG, 2023), wird nach erfolgten OTC-Switches nicht systematisch erfasst und die vorhandenen Arbeiten deuten zum Teil auf Risiken hin. Auch die gesundheitsökonomischen Auswirkungen von OTC-Switches werden nicht umfassend anhand der realen Ausgaben der GKV geprüft, sodass diese nicht transparent sind.

### 3 Zielstellung der Arbeit

Aufgrund der im vorherigen Kapitel beschriebenen Forschungslücken sollen im Rahmen dieser Arbeit mehrere Aspekte analysiert werden. Zum einen soll ermittelt werden, inwieweit Wirkstoffe aus den in der BAH-Umfrage genannten Indikationen bzw. Wirkstoffgruppen aus pharmakologischer Sicht für einen OTC-Switch geeignet sind. Dabei wird insbesondere die richtige und sichere Anwendung von Arzneimitteln ohne eine vorangegangene ärztliche Konsultation fokussiert. Des Weiteren soll ein kritischer Blick auf die Versorgungssituation von Patienten nach einem OTC-Switch geworfen werden sowie auf die finanziellen Veränderungen, die ein solcher Switch für die GKV mit sich bringt. Die Arbeit gliedert sich folglich in zwei Teile:

Im ersten Teil erfolgt die Bewertung potenzieller „Switch-Kandidaten“. Um diese vornehmen zu können, ergeben sich mehrere handlungsleitende Fragen: In welchen Anwendungsgebieten beziehungsweise für welche Wirkstoffgruppen gibt es die meiste Zustimmung von Apothekenmitarbeitern, Ärzten und potenziellen Anwendern für mögliche zukünftige OTC-Switches? Um welche Wirkstoffe handelt es sich dabei konkret? Inwieweit würde die Entlassung dieser Wirkstoffe aus der Verschreibungspflicht der EU-Switch-Leitlinie entsprechen? Ziel dieser Arbeit ist eine Bewertung ausgewählter Wirkstoffe nach einem Ampelschema, das anzeigt, ob der Switch des jeweiligen Wirkstoffs empfohlen werden kann. Zudem sollen exemplarisch zwei Wirkstoffe retrospektiv bewertet werden, die bereits einen OTC-Switch durchlaufen haben, um diese Switches im darauffolgenden Part genauer zu analysieren.

Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit den Auswirkungen der Entlassung von Wirkstoffen aus der Verschreibungspflicht. Dabei wird zunächst die Sicherheit der Arzneimitteltherapie für die Patienten als wichtiges Qualitätskriterium der Arzneimittelversorgung anhand folgender Fragen betrachtet: Sind bei vergangenen OTC-Switches Hinweise auf negative Auswirkungen hinsichtlich der AMTS zu erkennen? Bestehen Unterschiede bezüglich der AMTS zwischen den Wirkstoffen? Darüber hinaus sollen die Auswirkungen auf das Verordnungsgeschehen einschließlich der finanziellen Folgen für die GKV beleuchtet werden. Es sollen sowohl vergangene Switches analysiert als auch ein Blick in die Zukunft für potenzielle weitere Entlassungen aus der Verschreibungspflicht gewagt werden. Folgende Kernfragen ergeben sich: Welche Einsparungen hat die GKV erzielt? Gibt es dabei Unterschiede zwischen den Wirkstoffen und wenn ja, wie lassen sich diese begründen? Sind Ausweicheffekte auf andere, (noch) verschreibungspflichtige Wirkstoffe sichtbar? Welche Einsparungen lassen sich daraus folgend für zukünftige OTC-Switches erwarten? Die Fragestellungen des zweiten

Teils der Arbeit sollen anhand der Verordnungs- und Diagnosedaten einer bundesweit geöffneten Krankenkasse, der hkk Krankenkasse, beantwortet werden. Zudem sollen die Meldungen zu Nebenwirkungen und Fehlgebrauch Berücksichtigung finden, die im *Public Dashboard* des *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS), einer von der von der US-amerikanischen Lebens- und Arzneimittelbehörde (*Food And Drug Administration*, FDA) bereitgestellten Datenbank, erfasst sind.

## **4 Methodisches Vorgehen**

### **4.1 Auswahlverfahren der zu bewertenden Wirkstoffe**

#### **4.1.1 Wirkstoffe ohne bisherigen OTC-Switch**

Zur Bewertung der Wirkstoffe, die der Verschreibungspflicht unterliegen und somit potenziell einen OTC-Switch durchlaufen könnten, wurden in einem ersten Schritt die besonders häufig genannten Indikationen und Wirkstoffgruppen ermittelt, die sich aus einer Befragung des BAH bei Ärzten, Apothekenmitarbeitern und potenziellen Anwendern (vgl. Kapitel 2) ergeben haben. Aus dem Befragungsergebnis der Ärzte und Apothekenmitarbeiter konnten jeweils direkt die drei am häufigsten genannten Anwendungsgebiete bzw. Wirkstoffgruppen in die weitere Analyse eingeschlossen werden. Bei den Verbrauchern wurde die Befragung des BAH methodisch anders gestaltet als bei den Fachkreisen, sodass ein Zwischenschritt notwendig war. Wie bereits im Kapitel 2 beschrieben, wurde bei den Verbrauchern zunächst die Frage gestellt, an welchen Gesundheitsproblemen die befragte Person leidet und anschließend erfragt, für welches dieser Gesundheitsprobleme mehr rezeptfreie Arzneimittel gewünscht werden. Um die mögliche Nachfrage nach einem OTC-Arzneimittel zu berücksichtigen, wurde die Häufigkeit der Nennung des jeweiligen Gesundheitsproblems multipliziert mit dem Anteil der Verbraucher, die sich dafür mehr rezeptfreie Arzneimittel wünschen. Aus diesem Ergebnis wurden wiederum die drei Indikationen ermittelt, für welche die meisten Verbraucher sich weitere OTC-Arzneimittel wünschten. Die Ergebnisse sind im Kapitel 5.1.1 dargestellt. Nachdem sowohl für Ärzte und Apothekenmitarbeiter als auch für Verbraucher feststand, welche drei Anwendungsgebiete die höchste Zustimmung hinsichtlich möglicher OTC-Switches erhielten, wurden in einem zweiten Schritt die zu bewertenden Wirkstoffe ausgewählt. Pro Indikation wurden zwei Wirkstoffe ausgewählt, um einen direkten Vergleich vornehmen zu können. Soweit möglich wurden aktuelle Leitlinien herangezogen, um festzustellen, für welche verschreibungspflichtigen Wirkstoffgruppen beziehungsweise Wirkstoffe positive Empfehlungen bestehen. Ausgewählt wurde die Wirkstoffgruppe bzw. der Wirkstoff mit dem höchsten Empfehlungsgrad sowie eine nachrangig empfohlene Wirkstoffgruppe bzw. ein nachrangig empfohlener Wirkstoff. Wurden jedoch bereits zwei oder mehr pharmakologische Optionen gleichrangig als erste Wahl benannt, so wurden unter diesen ausgewählt. Wenn die Leitlinie auf eine gesamte Wirkstoffgruppe oder mehr als zwei Wirkstoffe gleichrangig verwies, erfolgte die Auswahl des zu bewertenden Wirkstoffs anhand der Verordnungsmenge. Dafür wurden

die online seitens des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WidO) im Rahmen des Onlinetools PharMaAnalyst zur Verfügung gestellten Verordnungsdaten genutzt und angegeben als Mio. definierte Tagesdosen (*Daily Defined Dose, DDD*) auf zwei Nachkommastellen gerundet (WidO, 2021). Da Leitlinien einer regelmäßigen Überarbeitung unterliegen und Verordnungsdaten für jedes Kalenderjahr neu publiziert werden, musste für die Auswahl der Wirkstoffe ein *Cut-off*-Datum festgelegt werden. Dieses war der 31.10.2021, sodass die Verordnungsdaten des Jahres 2020 Berücksichtigung fanden.

Tabelle 4 beschreibt die verwendeten Suchstrategien der Leitlinienrecherche, welche für die im Kapitel 5.1.1 ermittelten Anwendungsgebiete stattfand. Diese schließen auch die medizinisch-fachsprachlichen Synonyme der jeweiligen Erkrankungen ein. Grundsätzlich erfolgte die Suche zunächst auf nationaler Ebene, da nationale Leitlinien den größtmöglichen Bezug zur Versorgungssituation in Deutschland aufweisen. Dabei wurden sowohl die Website der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) als auch PubMed und Google Scholar genutzt. Konnte keine deutsche Leitlinie aufgefunden werden, so wurde auf europäische Leitlinien ausgewichen.

**Tabelle 4:** Suchstrategien zur Leitlinienrecherche für die Festlegung der zu bewertenden Wirkstoffe, die noch keinem OTC-Switch unterlagen

Indikationsgebiet	Angewandte Suchstrategien
<b>Akne (topische Mittel)</b>	AWMF: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akne</li> </ul> PubMed: <ul style="list-style-type: none"> <li>• (guideline*[Title/Abstract]) AND (acne*[Title/Abstract])</li> </ul> Google Scholar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akne Leitlinie</li> <li>• acne guideline</li> </ul>
<b>Heuschnupfen</b>	AWMF: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergie</li> <li>• Allergische Rhinitis</li> <li>• Heuschnupfen</li> </ul> PubMed: <ul style="list-style-type: none"> <li>• (guideline*[Title/Abstract]) AND (allerg*[Title/Abstract])</li> </ul>

---

Google Scholar:

- Allergische Rhinitis Leitlinie
- allergic rhinitis guideline

### **Migräne**

AWMF:

- Migräne

PubMed:

- (guideline\*[Title/Abstract]) AND (migrain\*[Title/Abstract])

Google Scholar:

- Migräne Leitlinie

### **Muskelschmerzen**

–

*Sonderfall, vgl. Kapitel 5.1.5*

### **Sodbrennen**

AWMF:

- Sodbrennen
- GERD
- Reflux

PubMed:

- (guideline\*[Title/Abstract]) AND (gastr\*[Title/Abstract] AND (reflux\*[Title/Abstract]))
- (guideline\*[Title/Abstract]) AND (GERD\*[Title/Abstract])
- (guideline\*[Title/Abstract]) AND heartburn\*[Title/Abstract])

Google Scholar:

- Sodbrennen Leitlinie
- GERD Leitlinie
- gastroösophagealer Reflux Leitlinie
- heartburn guideline
- GERD guideline
- gastroesophageal reflux guideline

### **4.1.2 Wirkstoffe mit erfolgtem OTC-Switch**

Im Rahmen der rückblickenden Analyse bereits erfolgter OTC-Switches sollte nicht nur eine theoretische Bewertung vorgenommen werden, inwieweit der bereits erfolgte OTC-Switch ausgewählter Wirkstoffe der EU-Switch-Leitlinie entsprach, sondern vielmehr auch eine Analyse hinsichtlich der Auswirkungen auf die AMTS erfolgen.

Für diese Analyse ausschlaggebend waren zum einen die bei den Versicherten der hkk Krankenkasse im Rahmen von Krankenhausaufenthalten gestellten Diagnosen, die auf Nebenwirkungen und Fehlgebrauch der aus der Verschreibungspflicht entlassenen Wirkstoffe hindeuten können (vgl. Kapitel 4.3.2). Daher mussten OTC-Switches aus einem Zeitraum gewählt werden, in dem die Diagnosedaten der hkk Krankenkasse vorlagen. Dieser Zeitraum umfasste sieben Jahre, sodass eine Analyse der Daten im Zeitraum 2016 bis 2022 möglich war. Um sowohl die Zeit vor als auch nach der Entlassung aus der Verschreibungspflicht betrachten und miteinander vergleichen zu können, mussten die beiden Switches möglichst mittig innerhalb des Zeitraums stattgefunden haben. Für die in Frage kommenden Jahre 2018, 2019 und 2020 wurden daher alle erfolgten OTC-Switches geprüft und die zwei am häufigsten vor dem Switch verordneten Wirkstoffe ausgewählt, um von einer möglichst großen Datenbasis ausgehen zu können. Die Ergebnisse der Wirkstoffauswahl sind im Kapitel 5.1.7 dargestellt.

Zum anderen waren die in der FAERS-Datenbank erfassten Meldungen zu Nebenwirkungen und Fehlgebrauch relevant (vgl. Kapitel 4.3.3). Diese wurden für dieselben Wirkstoffe ausgewertet, für die auch die Krankenhausfälle der hkk Krankenkasse analysiert wurden.

## **4.2 Methodik zur Bewertung der Wirkstoffe**

### **4.2.1 Beschreibung der Bewertungskriterien**

Grundlage für die Bewertung der ausgewählten Wirkstoffe war die *Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use* der Europäischen Kommission (Europäische Kommission, 2006b). Sie wurde zuletzt im Januar 2006 überarbeitet, ist jedoch immer noch aktuell. Anhand der Leitlinie wurden Bewertungskategorien festgelegt. Für jede dieser Kategorien wurde in Anlehnung an den Innovationsreport 2020 ermittelt, ob der Wirkstoff das Kriterium uneingeschränkt erfüllt (Grün), weitestgehend erfüllt (Gelb) oder nicht erfüllt (Rot) (Glaeske G, Broich K, Dicheva-Radev S et al., 2020).



Die EU-Switch-Leitlinie ist in vier Teile untergliedert. Im ersten Teil werden die Kriterien benannt, nach denen ein Arzneimittel als verschreibungspflichtig oder nicht verschreibungspflichtig klassifiziert wird. Dieser ist somit für die vorliegende Arbeit relevant. Der zweite Teil der Leitlinie beschreibt, welche Daten einzureichen sind, um eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht zu beantragen. Die Teile drei und vier beschäftigen sich mit dem Thema der Datenexklusivität, welches jedoch für die Festlegung der Bewertungskriterien keine Relevanz hat (Europäische Kommission, 2006b). Nachfolgend sind die insgesamt neun aus der EU-Switch-Leitlinie entnommenen Bewertungskriterien kurz erläutert.

Ein OTC-Switch kann nur erfolgen, wenn die Diagnose durch einen Laien selbst gestellt werden kann. Als erstes Kriterium wurde daher die **Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose** betrachtet. Bei einem OTC-Arzneimittel sollte sichergestellt sein, dass es nicht für Symptome oder Erkrankungen eingesetzt wird, für deren Behandlung es ungeeignet ist.

Darüber hinaus darf ein OTC-Arzneimittel keine Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen und/oder Nebenwirkungen noch weiter untersucht werden müssen. Als zweites Bewertungskriterium wurde dementsprechend der **Erfahrungsumfang** des Wirkstoffs betrachtet, wobei Reimporte hier nicht berücksichtigt wurden. Arzneimittel mit erst kürzlich erfolgter Zulassung und folglich geringem Erfahrungsumfang kommen für einen Switch daher nicht in Frage. Das deutsche Arzneimittelgesetz konkretisiert, dass die Entlassung aus der Verschreibungspflicht frühestens nach drei Jahren erfolgen kann. Zu berücksichtigen ist jedoch auch bei Wirkstoffen mit bereits langer Marktverfügbarkeit, ob die pharmakologischen Eigenschaften eines Wirkstoffs ausreichend bekannt sind. Sollten keine umfassenden Kenntnisse dazu vorliegen, ist das Arzneimittel ebenfalls nicht für einen Switch geeignet.

Durch ein OTC-Arzneimittel soll keine Erkrankung maskiert werden, die einer ärztlichen Behandlung bedarf. Aus diesem Grund sollten Arzneimittel, die aus der Verschreibungspflicht entlassen werden, primär für die Kurzzeitanwendung zugelassen sein. Als drittes Kriterium war daher die **Anwendungsdauer** zu betrachten.

Das vierte Kriterium umfasste eine niedrige allgemeine **Toxizität**, keine relevante Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität. Bei der allgemeinen Toxizität muss in akute und chronische Toxizität unterschieden werden. Für eine Einschätzung der akuten Toxizität kann die letale Dosis herangezogen werden. Üblicherweise wird die mittlere letale Dosis ( $LD_{50}$ ) angegeben, also die Dosis,

welche bei einer Exposition für die Hälfte der Individuen tödlich ist. Diese wird in präklinischen Versuchen ermittelt und bezogen auf das Körpergewicht (KG) angegeben. Je höher die LD<sub>50</sub> für einen Wirkstoff ist, desto niedriger ist dessen Toxizität. Angaben zur chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität basieren ebenfalls auf präklinischen Untersuchungen.

Das fünfte Bewertungskriterium waren die für einen Wirkstoff bekannten **Kontraindikationen**. Damit ein OTC-Switch sicher ist, sollten die Erkrankungen und Zustände, die als Kontraindikation gelistet sind, nicht mit großer Häufigkeit in der Bevölkerung auftreten. Eine Definition, wann ein zu großer Teil der Bevölkerung von einer Kontraindikation betroffen ist, findet sich in der Leitlinie nicht. Die Grenze wurde in dieser Arbeit bei einer Prävalenz von 5 % gesetzt. Dieser Festsetzung lag die Überlegung zugrunde, wann Nebenwirkungen als häufig bzw. sehr häufig gelten, da es dafür klar definierte Grenzwerte gibt (siehe siebentes Kriterium). Von beiden Werten wurde der Mittelwert gewählt und abgerundet.

Analog zu den Kontraindikationen sollten auch jene Erkrankungen und Zustände, die unter **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise** genannt sind, keine große Verbreitung in der Bevölkerung aufweisen. Die Analyse der Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise floss daher als sechstes Bewertungskriterium ein. Auch hier wurde analog zum vorherigen Kriterium eine Prävalenz von 5 % als Grenzwert für Erkrankungen definiert. Zudem wurde für Hinweise, welche die Anwendung weiterer Präparate betreffen, ein Grenzwert von 100 Millionen verordneten DDD im Jahr 2020 gesetzt (vgl. Bewertungskriterium „Wechselwirkungen“). Teilweise werden im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ einer Fachinformation auch Punkte aufgeführt, die Nebenwirkungen, Wechselwirkungen oder andere Aspekte betreffen, die bereits als eigenes Kriterium oder im Rahmen anderer Kriterien bewertet werden. Diese Punkte fanden bei den Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen keine Berücksichtigung, um Dopplungen zu vermeiden und die Bewertungsstruktur zu erhalten.

Als siebentes Kriterium für eine mögliche Entlassung aus der Verschreibungspflicht ist ein niedriges Risiko für **schwerwiegende Nebenwirkungen** zu nennen. Die EU-Switch-Leitlinie unterscheidet in Typ-A- und Typ-B-Nebenwirkungen. Als Typ-A-Nebenwirkungen sind dabei Reaktionen zu verstehen, die aus Überdosierungen bekannt sind, aber bei sachgerechter Dosierung auftreten. Unter Typ-B-Nebenwirkungen versteht man neue, unerwartete Reaktionen, die nicht dem bekannten pharmakologischen Profil des Wirkstoffs zuzuordnen sind. Auf

eine Unterscheidung dieser beiden Nebenwirkungstypen wurde bei der Bewertung verzichtet. Als schwerwiegend gelten Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen. Des Weiteren zählen medizinisch relevante Ereignisse wie allergische Bronchospasmen, epileptische Anfälle, das Auftreten einer Abhängigkeit sowie jegliche unerwünschte Wirkungen, die zu einer Behandlung in der Notaufnahme führen, zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen. Diese Einstufung basiert auf einer Leitlinie des *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (EMA, 2003). Das Risiko für solche Nebenwirkungen wurde in der vorliegenden Arbeit nur dann als niedrig eingestuft, wenn sie gemäß aktueller Fachinformation weder „gelegentlich“ noch „häufig“ oder „sehr häufig“ auftreten. Als „gelegentlich“ wird ein Auftreten bei mehr als einem von 1.000, aber weniger als einem von 100 Anwendern bezeichnet. „Häufige“ Nebenwirkungen betreffen per Definition mehr als einen von 100, aber weniger als einen von 10 Anwendern. Nebenwirkungen, die bei mehr als einem von zehn Anwendern auftreten, werden in Fachinformationen als „sehr häufig“ angegeben (BfArM, 2015a).

Ein weiteres Bewertungskriterium, das sich aus der EU-Switch-Leitlinie ergab, war das Potenzial für **Wechselwirkungen**. Gemäß Leitlinie darf es keine Wechselwirkungen mit häufig angewendeten Arzneimitteln geben, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können. Ab wann ein Arzneimittel als häufig angewendet gilt, definiert die Leitlinie nicht. In Anlehnung an die Arbeit von Barrenberg und Garbe aus dem Jahr 2017 wurde die Grenze für das achte Kriterium bei 100 Millionen verordneten DDD gesetzt. Zur Ermittlung der pro Wirkstoff verordneten DDD wurden die online im Rahmen des „PharMaAnalyst“ verfügbaren Auswertungen des WidO für das Jahr 2020 genutzt (WidO, 2021).

Des Weiteren darf die Entlassung aus der Verschreibungspflicht nicht dazu führen, dass aufgrund von **Resistenzentstehung** der Nutzen eines Arzneimittels beeinträchtigt wird. Dieses neunte Bewertungskriterium war bei der Beurteilung von Antiinfektiva relevant.

Für die Bewertung wurden Datenbanken wie Lauer-Fischer, AMICE und PubMed sowie die aktuellen Fachinformationen und Sicherheitsdatenblätter herangezogen.

#### 4.2.2 Beschreibung des Ampelschemas

Aus den im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Teilbewertungen wurde für den jeweiligen Wirkstoff bzw. die jeweilige Wirkstoffkombination ein Gesamt-Score berechnet, der im Ergebnisteil als Ampel dargestellt ist. Folgende Festlegungen wurden dafür getroffen: Jedes grün bewertete Kriterium wurde mit zwei Punkten berücksichtigt und jedes gelb bewertete mit einem Punkt. Für eine rote Teilbewertung gab es keine Punkte. Da neun Bewertungskriterien vorlagen und bei vollständiger Erfüllung jeweils zwei Punkte vergeben wurden, konnte pro Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination maximal ein Gesamtscore von 18 Punkten erreicht werden. Beim Erreichen von mindestens 16 Punkten wurde die Gesamtampel auf Grün gestellt, bei 14 oder 15 Punkten auf Gelb. Lag die Punktzahl unter 14, so erhielt der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffkombination eine rote Ampel. Allerdings wurde das Vorliegen roter Teilbewertungen besonders berücksichtigt, da die Kriterien der EU-Switch-Leitlinie für einen OTC-Switch kumulativ erfüllt sein sollen. Sobald eines der Kriterien „Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose“, „Erfahrungsumfang“, „niedrige Toxizität“, „niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen“ oder „keine vermehrte Resistenzentstehung“ als nicht erfüllt angesehen und dementsprechend rot gekennzeichnet wurde, erfolgte eine Herabstufung der Gesamtampel auf Rot. Die Nichterfüllung dieser genannten Kriterien spricht gegen einen OTC-Switch, da dem damit einhergehenden Risiko für den Anwender nicht durch eine pharmazeutische Beratung entgegengewirkt werden kann. Ergab die Teilbewertung für eines der Kriterien „kurze Anwendungsdauer“, „keine problematischen Kontraindikationen“, „keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise“ oder „niedriges Risiko für schwerwiegende Wechselwirkungen“, dass dieses nicht erfüllt ist, erfolgte eine Herabstufung der Gesamtampel auf Gelb, wenn sie gemäß Punktzahl auf Grün gestanden hätte. Das Risiko, das mit der Nichterfüllung eines dieser Kriterien einhergeht, kann potenziell durch eine gute pharmazeutische Beratung minimiert werden, jedoch sollte durch Begleitforschung sichergestellt sein, dass dies tatsächlich gelingt.

Eine grüne Gesamtampel bedeutet, dass ein zukünftiger oder bereits erfolgter OTC-Switch aus pharmakologischer Sicht befürwortet wird. Bei einer gelben Ampel ist ein Switch denkbar, sofern eine Begleitforschung stattfindet bzw. hätte ein bereits erfolgter Switch von Forschung begleitet sein sollen, da eine Unsicherheit besteht, ob die Entlassung aus der Verschreibungspflicht angemessen ist. Für Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen mit einer roten Ampel wird ein Verbleiben in der Verschreibungspflicht empfohlen bzw. wird eine bereits erfolgte Entlassung aus ebendieser kritisch gesehen. Bei solchen bereits

erfolgten OTC-Switches wäre aufgrund der Bedenken, die sich aus der theoretischen Bewertung ergeben, eine retrospektive Forschung zur AMTS wünschenswert.

### **4.2.3 Validierung des Ampelschemas**

#### Grundüberlegungen

Das zuvor beschriebene Ampelschema kann im Rahmen dieser Arbeit nur stichprobenartig validiert werden. Exemplarisch soll je ein Wirkstoff betrachtet werden, für den bereits im Voraus eine Aussage getroffen werden kann, welche Ampelfarbe sich bei der Bewertung dieses Wirkstoffs ergeben müsste. Diese erwartete Farbe wird mit jener verglichen, die sich bei der Bewertung des Wirkstoffs nach den Kapiteln 4.2.1 und 4.2.2 tatsächlich ergibt. Die für die Validierung notwendige Vorhersage, welche Ampelfarbe sich bei der Bewertung ergeben müsste, kann jedoch nur für Wirkstoffe erfolgen, bei denen eine grüne oder rote Gesamtampel erwartet wird. Grund dafür ist, dass mit den beiden Ampelfarben eine klare Empfehlung für bzw. gegen einen OTC-Switch ausgesprochen wird. Im Gegensatz dazu ist die gelbe Gesamtampel dadurch charakterisiert, dass keine sichere Aussage getroffen werden kann, ob eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht sinnvoll ist. Diese Unsicherheit impliziert, dass kein Wirkstoff benannt werden kann, bei dessen Bewertung sich eindeutig eine gelbe Gesamtampel ergeben müsste.

Für die Validierung der Ampelfarbe Rot eignet sich ein Wirkstoff, der in der Vergangenheit als apothekenpflichtiges Arzneimittel verfügbar war und aufgrund von Risiken der Verschreibungspflicht unterstellt wurde. Ein solcher Wirkstoff ist Chinin, das seit 1978 ohne Rezept erhältlich war und nach einer Empfehlung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht aus dem Jahr 2014 schließlich im Jahr darauf verschreibungspflichtig wurde (PEI, 2014). Damit einher gingen Ergänzungen der Fachinformation (PEI, 2014; BfArM, 2015b). Aufgrund der potenziellen Risiken, die eine Einnahme von Chinin birgt, ist bei der Bewertung dieses Wirkstoffs eine rote Gesamtampel zu erwarten.

Zur Überprüfung der grünen Gesamtampel wird auf einen Wirkstoff zurückgegriffen, der nicht nur aus der Verschreibungspflicht entlassen wurde, sondern sogar aus der Apothekenpflicht. Da durch die Entlassung aus der Apothekenpflicht auf eine pharmazeutische Beratung verzichtet wird, ist anzunehmen, dass ein solcher Wirkstoff keine speziellen Risiken aufweist und somit die Kriterien der EU-Switch-Leitlinie erfüllt. Ein Beispiel für einen nicht apothekenpflichtigen

Wirkstoff ist die Salicylsäure, sofern sie topisch in einer Konzentration von bis zu 40 % zur Behandlung von Hühneraugen oder Hornhaut eingesetzt wird.

### Stichprobe 1: Chinin

Das einzige derzeit auf dem Markt befindliche, nicht homöopathische Präparat mit dem Wirkstoff Chinin ist Limptar® N. Dieses ist zugelassen zur Therapie und Prophylaxe von Krämpfen der Skelettmuskulatur, insbesondere nächtlicher Wadenkrämpfe, bei Erwachsenen, wenn diese sehr häufig oder besonders schmerzhaft sind und behandelbare Ursachen der Krämpfe ausgeschlossen wurden und nicht-pharmakologische Maßnahmen die Beschwerden nicht ausreichend lindern können (Fachinformation Limptar® N Filmtabletten, 2022).

Muskelkrämpfe sind ausgeprägte, schmerzhaft und unwillkürliche Kontraktionen eines Teils oder der Gesamtheit eines Muskels oder einer umschriebenen Muskelgruppe, die mit einer tastbaren Verhärtung einhergehen. Sie dauern Sekunden bis Minuten an und sind selbstlimitierend. Zu unterscheiden ist der gewöhnliche Muskelkrampf vom symptomatischen Muskelkrampf. Der gewöhnliche Muskelkrampf tritt ohne erkennbare Ursache auf, manifestiert sich oft in Ruhe und während der Nacht. Er betrifft überwiegend die Muskeln der Wade und des Fußgewölbes. Symptomatische Muskelkrämpfe zeigen sich hingegen beispielweise bei sportlicher Belastung, insbesondere unter Hitzebelastung aufgrund des starken Schwitzens und dem entsprechenden Salzverlust, bei einer Dehydratation, bei endokrinen Erkrankungen wie einer Schilddrüsenfunktionsstörung, bei bestimmten Motoneuronerkrankungen, aber auch bei der Einnahme einiger Medikamente wie Betasympathomimetika, Acetylcholinesterasehemmer, Calciumantagonisten, Statine und Diuretika. Aufgrund der zahlreichen möglichen Ursachen von Muskelkrämpfen umfasst die Basisdiagnostik neben einer Anamnese der Provokationssituation, einer Familien- und Medikamentenanamnese auch die Erhebung des neurologischen Status und Blutuntersuchungen. Letztere beinhalten die Untersuchung der Elektrolyte inklusive Calcium und Magnesium, der Nieren- und Leberwerte, des Blutzuckers und der Schilddrüsenhormone und der Kreatinkinase (DGN, 2016). Die Zulassung des Chinin-haltigen Fertigarzneimittels umfasst nur Muskelkrämpfe, bei denen behandelbare Ursachen der Krämpfe ausgeschlossen wurden, sodass die zuvor beschriebene Diagnostik notwendig ist und somit keine Eigendiagnose erfolgen kann.

Der Wirkstoff Chinin verlängert die Refraktärzeit des Muskels und vermindert die Erregbarkeit an der motorischen Endplatte. Sein Wirkmechanismus ist jedoch nicht vollständig aufgeklärt. Es wird eine Wirkung analog zum Wirkstoff Curare angenommen (El-Tawil S, Al Musa T, Valli H et al., 2015). Dieser hemmt den

nikotinerger Acetylcholinrezeptor an der motorischen Endplatte (Rahman MM, Basta T, Teng J et al., 2022).

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Chinin sind bereits seit 1978 auf dem deutschen Markt erhältlich (PEI, 2014). Der Erfahrungsumfang ist insofern hoch, wobei einschränkend hinzuzufügen ist, dass der Wirkmechanismus wie zuvor ausgeführt nicht vollständig bekannt ist.

Empfohlen wird die ein Mal tägliche Einnahme von 200 mg Chinin nach dem Abendessen. Die Dosis kann auf maximal 400 mg Chinin pro Tag gesteigert werden. Zu berücksichtigen ist, dass die Reduzierung der Anzahl der Krämpfe bis zu vier Wochen dauern kann. Alle drei Monate sollte die Behandlung unterbrochen werden, um die weitere Notwendigkeit zu überprüfen (Fachinformation Limptar® N Filmtabletten, 2022). Insofern ist bei diesem Arzneimittel nicht von einer Kurzzeitanwendung auszugehen.

Die Toxizität von Chinin ist insgesamt hoch. In Studien zur akuten Toxizität traten neurotoxische Wirkungen auf. Bei einer längerfristigen Verabreichung an Hunde führte Chinin zur Erblindung aufgrund degenerativer Veränderungen des Nervus opticus, bei Ratten war der Wirkstoff hepato- und nephrotoxisch. Zudem haben tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Ob die Fertilität beeinflusst wird, kann mangels Untersuchungen nicht festgestellt werden. Beim Menschen ist Chinin in hohen Dosen wehenfördernd, embryotoxisch und teratogen. Das mutagene Potenzial ist nicht eindeutig beurteilbar, da die entsprechenden Untersuchungen uneinheitliche Ergebnisse lieferten. Hinweise auf eine Kanzerogenität wurden nicht gefunden (Fachinformation Limptar® N Filmtabletten, 2022).

Hinsichtlich der Kontraindikationen sei lediglich auf den Tinnitus verwiesen, da dieser unter Erwachsenen eine Prävalenz von 5 % aufweist und somit eine häufige Erkrankung darstellt (Iro H, Brüggemann S, 2018). Die gesamte Liste der Gegenanzeigen ist erheblich länger (Fachinformation Limptar® N Filmtabletten, 2022).

Die Warnhinweise zu Chinin betreffen allergische Reaktionen, also eine Nebenwirkung, sowie Herzerkrankungen und Herzrhythmusstörungen. Von besonderem Interesse ist jedoch der allgemeine Hinweis, dass die Entscheidung für eine Behandlung auf Basis einer Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und des Risikos für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie Thrombozytopenien, erfolgen und in regelmäßigen Abständen überprüft werden sollte. Während der Anfangsphase der Behandlung sollte der Patient bezüglich möglicher Nebenwirkungen genau


beobachtet werden (Fachinformation Limptar® N Filmtabletten, 2022). Dieser Hinweis ist für jeden Anwender des Arzneimittels relevant und schließt eine Selbstmedikation faktisch aus.

Nebenwirkungen, die unter die Kriterien des Kapitels 4.2.1 fallen, führt die Fachinformation nicht auf. Sehr selten kommt es unter anderem zu Thrombozytopenien, Angioödemem, Nierenversagen, Hörstörungen und Tinnitus. Die Häufigkeit des Auftretens von Sehstörungen und Herzrhythmusstörungen ist nicht bekannt (Fachinformation Limptar® N Filmtabletten, 2022).

Chinin weist zahlreiche problematische Wechselwirkungen auf, von denen nachfolgend exemplarisch nur einige genannt werden. Dazu zählt ein erhöhtes Risiko für Torsades-de-Pointes-Tachykardien bei einer gleichzeitigen Anwendung von Citalopram (rund 256 Mio. DDD im Jahr 2020), Escitalopram (178 Mio. DDD), Mirtazapin (204 Mio. DDD) und Venlafaxin (211 Mio. DDD). Zudem kann Chinin die Wirkung von Digitalis-Präparaten, Muskelrelaxantien und Antikoagulantien verstärken. Aus der Gruppe der Antikoagulantien ist besonders der Wirkstoff Phenprocoumon (188 Mio. DDD) hervorzuheben (ABDA Datenbank, 2023i; WIdO, 2021).

In anderen Ländern wie beispielsweise den USA hat Chinin eine Zulassung zur Behandlung der unkomplizierten, durch Plasmodium falciparum ausgelösten Malaria (FDA, 2019). Da Deutschland jedoch kein Malaria-Risikogebiet ist, wäre im Falle eines OTC-Switches von Chinin nicht mit einer vermehrten Resistenzentstehung für Plasmodium falciparum zu rechnen.

Tabelle 5: Bewertung eines hypothetischen OTC-Switches von Chinin anhand der EU-Switch-Leitlinie

Kriterium	Teilbewertung	Gesamtbewertung
Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose	● ● ●	
Erfahrungsumfang	● ● ●	
Kurze Anwendungsdauer	● ● ●	
Niedrige Toxizität	● ● ●	
Keine problematischen Kontraindikationen	● ● ●	
Keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise	● ● ●	
Niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen	● ● ●	
Keine problematischen Wechselwirkungen	● ● ●	
Keine vermehrte Resistenzentstehung	● ● ●	

Basierend auf der Bewertung der einzelnen Kriterien ergibt sich für Chinin eine rote Gesamtampel, da der Wirkstoff lediglich fünf Punkte erzielt.



## Stichprobe 2: Topische Salicylsäure

Topische Salicylsäure, die für den Verkauf außerhalb von Apotheken freigegeben ist, wird zur Entfernung von starken Verhornungen (Hyperkeratosen), z.B. Hühneraugen (Clavus) oder Schwielen (Kallus), eingesetzt. Die Anwendung darf jedoch nicht bei Säuglingen erfolgen (Gebrauchsinformation Hansaplast® Hornhaut-Pflaster, 2013).

Schwielen und Hühneraugen sind abgegrenzte, stark verhornte Bereiche der Haut, die durch wiederholten Druck oder Reibung entstehen. Sie unterscheiden sich dadurch, dass Schwielen oberflächlicher sind, in der Regel keine Beschwerden verursachen und breitere Bereiche der Haut abdecken, wohingegen Hühneraugen tiefere Hautschichten betreffen, auf einen kleineren Bereich begrenzt und häufig schmerzhaft sind. Eine Abgrenzung zu Warzen ist durch Abtragen der Hornhaut möglich. Bei einer Schwiele erkennt man anschließend die normale Hautzeichnung, bei Hühneraugen einen scharf begrenzten, gelblichen bis hautfarbenen durchscheinenden Kern. Warzen sind hingegen scharf abgegrenzt und enthalten gelegentlich aufgeweichtes Gewebe oder im Zentrum schwarze Pünktchen (Dinulos JGH, 2021). Die Stellung einer solchen Diagnose anhand des Erscheinungsbildes ist für Laien in der Regel möglich.

Bei topischer Anwendung auf der Haut wirkt Salicylsäure keratolytisch, indem sie die interzellulären Kittsubstanzen auflöst. Dadurch beschleunigt sich die Ablösung der Korneozyten. Des Weiteren hat Salicylsäure einen direkten Einfluss auf die Desmosomen, die den Verhornungsvorgang fördern (ABDA Datenbank, 2023t).

Präparate zur topischen Anwendung bei starken Verhornungen wurden bereits 1993 in Form von Salicylvaseline zugelassen. Im Jahr 1996 folgten Pflaster mit Salicylsäure (BfArM, 2023b). Der Erfahrungsumfang kann daher als hoch eingestuft werden.

Salicylsäure-Pflaster müssen entsprechend der Größe des betroffenen Hautareals zurechtgeschnitten werden. Erwachsene sollen maximal 3 ½ Pflaster zeitgleich anwenden. Das Pflaster wird direkt auf die verhornte Haut geklebt und nach zwei Tagen gewechselt. Nach etwa vier Tagen soll die erweichte Hornhaut in einem warmen Seifen- oder Kochsalzbad entfernt werden. Falls die Entfernung nicht vollständig möglich ist, muss die Behandlung wiederholt werden (Gebrauchsinformation Hansaplast® Hornhaut-Pflaster, 2013). Insgesamt ist jedoch von einer Kurzzeitanwendung auszugehen.

Bei topischer Anwendung weist Salicylsäure eine sehr geringe akute Toxizität auf. Toxische Symptome sind nur zu erwarten, wenn die Resorption des Wirkstoffs zu Serumkonzentrationen oberhalb von 30 mg/dl führt. Bei einer perkutanen Anwendung werden jedoch kaum Serumspiegel über 5 mg/dl erreicht. Untersuchungen zur dermalen Langzeitanwendung liegen nicht vor, sodass keine Aussage zur chronischen Toxizität möglich ist (ABDA Datenbank, 2023t). Bei bestimmungsgemäßer Anwendung kommen Salicylsäure-Pflaster allerdings nur kurzzeitig zum Einsatz (vgl. vorheriger Absatz). Bei systemischer Applikation hat Salicylsäure im Tierversuch teratogene Wirkungen gezeigt. Nach Erkenntnissen aus der Klinik verursacht Salicylsäure in therapeutischer Dosis bei kurzdauernder Anwendung hingegen keine fetale Schädigung, da keine toxikologisch relevanten Plasmaspiegel erreicht werden. Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Salicylsäure bestehen nicht, jedoch fehlen Langzeituntersuchungen zur Kanzerogenität (ABDA Datenbank, 2023t). Zusammenfassend sprechen die vorhandenen Daten für eine niedrige Toxizität, wenngleich sie nicht vollumfänglich sind.

Die Anwendung von Salicylsäure-Pflastern ist kontraindiziert, wenn eine Allergie gegen Salicylsäure, Salicylate, Perubalsam, Zimt oder einen der sonstigen Bestandteile des Pflasters vorliegt. Allergische Hautreaktionen treten gemäß Gebrauchsinformation allerdings nur in Einzelfällen auf. Darüber hinaus darf topische Salicylsäure nicht verwendet werden, wenn die Haut geschädigt ist (Gebrauchsinformation Hansaplast® Hornhaut-Pflaster, 2013). Dies wird als nicht kritisch erachtet, da Hautschädigungen in der Regel leicht ersichtlich sind. Sollte auf diese dennoch ein Salicylsäure-haltiges Pflaster aufgeklebt werden, dürfte die eintretende Schmerzsymptomatik zügig zum Abbruch der Anwendung führen. Des Weiteren sollte topische Salicylsäure nicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden (Gebrauchsinformation Hansaplast® Hornhaut-Pflaster, 2013). Eine Nierenfunktionsstörung im Sinne einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von weniger als 60 ml/min weisen etwa 2,3 % der deutschen Bevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren auf (Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C et al., 2016). Die festgelegte Schwelle von 5 % ist somit unterschritten.

Die Gebrauchsinformation zu Salicylsäure-Pflastern weist darauf hin, vor der Anwendung einen Apotheker zu konsultieren. Zudem wird davor gewarnt, dass das Pflaster nicht mit Schleimhäuten in Berührung kommen darf und insbesondere ein Kontakt mit den Augen zu vermeiden ist (Gebrauchsinformation Hansaplast® Hornhaut-Pflaster, 2013). Problematisch im Sinne des Kapitels 4.2.1 sind diese Hinweise nicht. Des Weiteren wird erwähnt, dass die Durchlässigkeit der Haut für Salicylsäure u.a. bei Hauterkrankungen, die mit Rötungen und


Entzündungen (z.B. psoriatische Erythrodermie) oder mit oberflächlich nässenden Veränderungen der Haut einhergehen, erhöht sein kann (Gebrauchsinformation Hansaplast® Hornhaut-Pflaster, 2013). Das zeitgleiche Auftreten eines solchen Hautzustandes und einer Schwielen bzw. eines Hühnerauges im selben Areal ist wenig wahrscheinlich. Eine psoriatische Erythrodermie betrifft beispielsweise nur 1,0 % bis 2,25 % der Psoriasis-Patienten (Altmeyer P, Bacharach-Buhles M, 2021). Zudem wurde im Rahmen der Kontraindikationen bereits ausgeführt, dass bei geschädigter Haut im Falle einer Anwendung von einem zügigen Abbruch auszugehen ist.

Schwerwiegende Nebenwirkungen bestehen für Salicylsäure-Pflaster nicht. Gemäß Gebrauchsinformation treten selten lokale Hautreizungen auf und in Einzelfällen kann es zu allergischen Hautreaktionen kommen (Gebrauchsinformation Hansaplast® Hornhaut-Pflaster, 2013).

Durch die Haut resorbierte Salicylsäure kann potenziell die unerwünschten Wirkungen von Methotrexat (MTX) und die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken (Gebrauchsinformation Hansaplast® Hornhaut-Pflaster, 2013). Aufgrund der geringen erreichten Serumspiegel ist die klinische Relevanz jedoch zweifelhaft. Gemäß ABDA-Datenbank sind bisher keine klinisch relevanten Wechselwirkungen für topische Salicylsäure bekannt (ABDA Datenbank, 2023h).

Salicylsäure weist eine schwache antimikrobielle Wirkung gegen grampositive und gramnegative Bakterien, pathogene Hefen, Dermatophyten und Schimmelpilze auf (ABDA Datenbank, 2023t). Diese hat jedoch therapeutisch keine Bedeutung und wirkt sich daher nicht auf das Bewertungskriterium zur Resistenzentstehung aus.

Tabelle 6: Bewertung eines hypothetischen OTC-Switches von topischer Salicylsäure anhand der EU-Switch-Leitlinie





Kriterium	Teilbewertung	Gesamtbewertung
Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose	● ● ●	
Erfahrungsumfang	● ● ●	
Kurze Anwendungsdauer	● ● ●	
Niedrige Toxizität	● ● ●	
Keine problematischen Kontraindikationen	● ● ●	
Keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise	● ● ●	
Niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen	● ● ●	
Keine problematischen Wechselwirkungen	● ● ●	
Keine vermehrte Resistenzentstehung	● ● ●	

Für topisch angewendete Salicylsäure ergibt sich eine grüne Gesamtampel, da für die Entlassung des Wirkstoffs aus der Verschreibungspflicht in Summe 17 Punkte erreicht werden, wobei keine rote Teilbewertung vorhanden ist.

#### Zusammenfassende Betrachtung

Die Ergebnisse der Validierung des Ampelschemas sind in der nachfolgenden Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Ergebnisse der Validierung des Ampelschemas zur Bewertung von OTC-Switches nach den Kapiteln 4.2.1 und 4.2.2

Wirkstoff	Erwartete Gesamtampel	Ermittelte Gesamtampel
Chinin		
Salicylsäure (topisch)		

Die Bewertung der beiden ausgewählten Wirkstoffe führte jeweils zur erwarteten Gesamtampel. Daher wurde das in den Kapiteln 4.2.1 und 4.2.2 beschriebene Bewertungsverfahren für die vorliegende Arbeit genutzt.

## 4.3 Analyse von Sekundärdaten

### 4.3.1 Beschreibung der Datenbasis

Um die Auswirkungen der Entlassung eines Wirkstoffs aus der Verschreibungspflicht auf Patienten und auf die GKV zu untersuchen, wurden Verordnungs- und Diagnosedaten der hkk Krankenkasse – nachfolgend hkk genannt – aggregiert und analysiert. Die hkk ist eine bundesweit geöffnete gesetzliche Krankenkasse mit Hauptsitz in Bremen. Sie wurde 1904 zunächst unter dem Namen Handelskrankenkasse gegründet und fusionierte im Jahr 2008 mit der IKK Weser-Ems zur hkk. Inzwischen hat sie mehr als 910.000 Versicherte (Stand Oktober 2023). Das Haushaltsvolumen der hkk lag im Jahr 2022 bei rund 3,2 Mrd. Euro, von denen rund 2,5 Mrd. auf die Krankenversicherung entfielen (hkk, 2023).

Bei den ausgewerteten Daten der hkk handelte es sich einerseits um Krankenhausfälle mit Diagnosen, welche nach der 10. Revision der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10) verschlüsselt waren. Andererseits waren Verordnungsdaten aus dem ambulanten Bereich verfügbar.<sup>1</sup> Diese berücksichtigen einerseits die Abgabemenge eines Arzneimittels in DDD und andererseits die Kosten in Euro. Bei den Kosten handelt es sich jeweils um den AVK bzw. den Festbetrag eines Arzneimittels abzüglich der Pflichtrabatte und gegebenenfalls abzüglich der Zuzahlung. Rabatte aus Rabattverträgen werden aufgrund ihrer gesonderten Abrechnung und der vertraglichen Geheimhaltungspflichten nicht einbezogen.

Für die Aggregation der Daten wurde die Software DIAS ANALYTICS verwendet, welche wiederum auf die Software BITMARCK\_21c|ng zugreift, über die unter anderem die genannten Daten abrufbar sind. Die Durchführung der Aggregation erfolgte hkk-seitig anhand der in den beiden nachfolgenden Kapiteln beschriebenen Kriterien. Die dafür erforderliche Erlaubnis der zuständigen Aufsichtsbehörde, des Bundesamtes für Soziale Sicherung, wurde eingeholt.

Des Weiteren wurden die in der FAERS-Datenbank erfassten Meldungen zu Nebenwirkungen und Fehlgebrauch untersucht. Diese von der FDA bereitgestellte Datenbank wurde herangezogen, da keine umfassende deutsche, europäische oder weltweite Datenbank zur Verfügung stand, in der für die gemeldeten Fälle zugleich das Jahr und das Land, in dem die Nebenwirkung bzw. der Fehlgebrauch aufgetreten ist, ermittelt werden konnte. Die deutsche

---

<sup>1</sup> Im stationären Bereich werden die Arzneimittelkosten überwiegend durch Fallpauschalen abgedeckt. Ein OTC-Switch führt daher in der Regel nicht zur Veränderung der Leistungsausgaben im stationären Sektor, sodass dieser hier hinsichtlich der Verordnungsdaten keine Relevanz hat.

Datenbank, welche ab 2013 über das BfArM abrufbar war, wurde im Jahr 2017 zugunsten der europäischen Datenbank EudraVigilance eingestellt (BfArM, 2013). In dieser ist wiederum bei einer Auflistung von Fällen („Line Listing“) nur angegeben, ob das unerwünschte Ereignis innerhalb oder außerhalb der Europäischen Union erfasst wurde (EMA, 2023). Auch bei der Datenbank VigiAccess, die seitens der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) bereitgestellt wird, ist keine länderspezifische Betrachtung möglich (WHO, 2023b). Die FAERS-Datenbank bietet hingegen diese Option (FDA, 2023). In dieser Datenbank fließen Meldungen von pharmazeutischen Unternehmen, Mitarbeitern des Gesundheitswesens und Verbrauchern zusammen (FDA, 2021).

#### **4.3.2 Analyse zu Auswirkungen von OTC-Switches auf die AMTS anhand von Diagnosen bei Krankenhausfällen**

Für die Untersuchung der AMTS nach einem OTC-Switch wurden die ambulanten Verordnungsdaten und die stationären Diagnosedaten der hkk aus den Jahren 2016 bis 2022 eingeschlossen. Aufgrund der Ergebnisse aus Kapitel 5.1.7 sollte festgestellt werden, ob die Entlassung von Desloratadin und Sumatriptan aus der Verschreibungspflicht zu mehr schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Fällen von Fehlgebrauch geführt hat, welche sich in Form von Krankenhausaufenthalten mit entsprechenden Diagnosen niederschlagen. Potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen sind basierend auf der jeweiligen Fachinformation bei beiden Wirkstoffen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Atemwegserkrankungen (Fachinformation Desloratadin TAD® 5 mg Filmpillen, 2022; Fachinformation Sumatriptan-ratiopharm® bei Migräne 50 mg, 2021). Wie diese nach ICD-10 verschlüsselt werden, gibt Tabelle 8 wieder (BfArM, 2022b). Der Einschluss von ICD-10-Codes erfolgte bewusst großzügig, um keine Nebenwirkungen zu übersehen. Nicht einbezogen wurden jedoch jene Diagnosen, die als Ausschlussdiagnosen gekennzeichnet waren, da es sich dabei um Erkrankungen handelt, die ein Versicherter gemäß ärztlicher Diagnosestellung nicht aufweist.

**Tabelle 8:** Für die Analyse zur AMTS eingeschlossene Diagnosen, basierend auf dem Nebenwirkungsprofil von Desloratadin und Sumatriptan

<b>Potenzielle Nebenwirkungen</b>	<b>Codierung nach ICD-10</b>	<b>Beschreibung nach ICD-10</b>
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	I00.* bis I99.0*	Krankheiten des Kreislaufsystems
Atemwegserkrankungen	J00* bis J99.*	Krankheiten des Atmungssystems

Darüber hinaus existieren für Nebenwirkungen und Fehlgebrauchssituationen spezielle ICD-10-Codes, die in Tabelle 9 aufgeführt sind. Ausgewählt wurden nur Codierungen, die einen Bezug zu Desloratadin und Sumatriptan aufweisen. Auch hier wurden Ausschlussdiagnosen nicht berücksichtigt.

**Tabelle 9: Für die Analyse zur AMTS eingeschlossene und ausgeschlossene Diagnosen, die bei Nebenwirkungen verschlüsselt werden können**

<b>Codierung nach ICD-10</b>	<b>Beschreibung nach ICD-10</b>	<b>Berücksichtigung für die Datenanalyse</b>
T36.*	Vergiftung durch systemisch wirkende Antibiotika	nein
T37.*	Vergiftung durch sonstige systemisch wirkende Antiinfektiva und Antiparasitika	nein
T38.*	Vergiftung durch Hormone und deren synthetische Ersatzstoffe und Antagonisten, anderenorts nicht klassifiziert	nein
T39.*	Vergiftung durch nichtopioidhaltige Analgetika, Antipyretika und Antirheumatika	nein
T40.*	Vergiftung durch Betäubungsmittel und Psychodysleptika [Halluzinogene]	nein
T41.*	Vergiftung durch Anästhetika und therapeutische Gase	nein
T42.*	Vergiftung durch Antiepileptika, Sedativa, Hypnotika und Antiparkinsonmittel	nein
T43.*	Vergiftung durch psychotrope Substanzen, anderenorts nicht klassifiziert	ja, aufgrund möglichem Serotonin-Syndrom in Kombination mit SSRI
T44.*	Vergiftung durch primär auf das autonome Nervensystem wirkende Arzneimittel	nein
T45.*	Vergiftung durch primär systemisch und auf das Blut wirkende Mittel, anderenorts nicht klassifiziert	nein
T46.*	Vergiftung durch primär auf das Herz-Kreislaufsystem wirkende Mittel	siehe nachfolgende Aufschlüsselung
T46.0	Vergiftung: Herzglykoside und Arzneimittel mit ähnlicher Wirkung	nein
T46.1	Vergiftung: Kalziumantagonisten	nein
T46.2	Vergiftung: Sonstige Antiarrhythmika, anderenorts nicht klassifiziert	nein
T46.3	Vergiftung: Koronardilatoren, anderenorts nicht klassifiziert	nein
T46.4	Vergiftung: Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer [ACE-Hemmer]	nein

T46.5	Vergiftung: Sonstige Antihypertensiva, anderenorts nicht klassifiziert	nein
T46.6	Vergiftung: Antihyperlipidämika und Arzneimittel gegen Arteriosklerose	nein
T46.7	Vergiftung: Periphere Vasodilatoren	nein
T46.8	Vergiftung: Antivarikosa, einschließlich Verödungsmitteln	nein
T46.9	Vergiftung: Sonstige und nicht näher bezeichnete, primär auf das Herz-Kreislaufsystem wirkende Mittel	ja
T47.*	Vergiftung durch primär auf den Magen-Darm-Trakt wirkende Mittel	nein
T48.*	Vergiftung durch primär auf die glatte Muskulatur, die Skelettmuskulatur und das Atmungssystem wirkende Mittel	nein
T49.*	Vergiftung durch primär auf Haut und Schleimhäute wirkende und in der Augen-, der Hals-Nasen-Ohren- und der Zahnheilkunde angewendete Mittel zur topischen Anwendung	nein
T50.*	Vergiftung durch Diuretika und sonstige und nicht näher bezeichnete Arzneimittel, Drogen und biologisch aktive Substanzen	siehe nachfolgende Aufschlüsselung
T50.0	Mineralokortikoide und deren Antagonisten	nein
T50.1	Schleifendiuretika [High-ceiling-Diuretika]	nein
T50.2	Carboanhydrase-Hemmer, Benzothiadiazin-Derivate und andere Diuretika	nein
T50.3	Auf den Elektrolyt-, Kalorien- und Wasserhaushalt wirkende Mittel	nein
T50.4	Auf den Harnsäurestoffwechsel wirkende Arzneimittel	nein
T50.5	Appetitzügler	nein
T50.6	Antidote und Chelatbildner, anderenorts nicht klassifiziert	nein
T50.7	Analeptika und Opioid-Rezeptor-Antagonisten	nein
T50.8	Diagnostika	nein
T50.9	Sonstige und nicht näher bezeichnete Arzneimittel, Drogen und biologisch aktive Substanzen	ja
T78.*	Unerwünschte Nebenwirkungen, andernorts nicht klassifiziert	siehe nachfolgende Aufschlüsselung
T78.0	Anaphylaktischer Schock durch Nahrungsmittel-unverträglichkeit	nein
T78.1	Sonstige Nahrungsmittelunverträglichkeit, anderenorts nicht klassifiziert	nein
T78.2	Anaphylaktischer Schock, nicht näher bezeichnet	ja



T78.3	Angioneurotisches Ödem	ja
T78.4	Allergie, nicht näher bezeichnet	nein, zur Vermeidung der Erfassung anderer, häufigerer Allergien wie z.B. gegen Penicillin
T78.8	Sonstige unerwünschte Nebenwirkungen, anderenorts nicht klassifiziert	ja
T78.9	Unerwünschte Nebenwirkung, nicht näher bezeichnet	ja
X49.*	Akzidentelle Vergiftung durch und Exposition gegenüber schädliche(n) Substanzen	ja
Y57*	Unerwünschte Nebenwirkungen bei therapeutischer Anwendung von Arzneimitteln und Drogen	ja

Es wurde jeweils quartalsweise ermittelt, wie häufig vom 01.01.2016 bis zum 31.12.2022 im gesamten Versichertenkollektiv der hkk Krankenhausfälle mit den in den beiden Tabellen aufgeführten Diagnosen auftraten. Ausschlaggebend war jeweils das Datum, an dem der Krankenhausaufenthalt begonnen hatte. Für Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen wurden zusätzlich die Subgruppen betrachtet, die vor dem Krankenhausaufenthalt mindestens zwei ärztliche Desloratadin- bzw. Sumatriptan-Verordnungen erhalten hatten. Für diese Subgruppen wurden abweichend die Krankenhausfälle der Jahre 2018 bis 2022 ausgewertet, um für eine mögliche Vormedikation einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren zu gewähren. Die Zahl der Krankenhausaufenthalte wurde jeweils auf 100.000 Versicherte normiert. Dieses Verfahren war notwendig, da die hkk im betrachteten Zeitraum einen starken Versichertenzuwachs verzeichnen konnte. Während die Zahl der hkk-Versicherten zum Beginn des Jahres 2016 noch bei 413.773 lag, war sie zum Ende des Jahres 2022 auf 904.661 angestiegen. Da im Laufe eines Quartals die Versichertenzahl nicht konstant bleibt, wurde der Mittelwert aus den Versichertenzahlen, die jeweils für den ersten und letzten Kalendertag eines Monats vorlagen, errechnet und herangezogen. Die Ergebnisse der auf Krankenhausfällen basierenden Analyse sind im Kapitel 5.3.1 dargestellt.

#### **4.3.3 Analyse zu Auswirkungen von OTC-Switches auf die AMTS anhand von Nebenwirkungs- und Fehlgebrauchsmeldungen**

Über das FAERS *Public Dashboard* wurde jeweils generisch nach Desloratadin (engl.: desloratadine) und Sumatriptan gesucht. Anschließend wurden alle Meldungen über die Funktion „*Case Listing*“ aufgerufen, anhand der Spalte „*Country where Event occurred*“ auf Ereignisse gefiltert, die in Deutschland gemeldet wurden, und als Excel-Datei heruntergeladen. Berücksichtigt wurden alle verfügbaren Meldungen bis einschließlich 2022. Die Meldungen mussten jedoch bereinigt werden, da die FDA darauf hinweist, dass die FAERS-Datenbank Dubletten enthält (FDA, 2021). In einem ersten Schritt wurde bei Fällen, die hinsichtlich Produktname (*Suspect Product Name*), Wirkstoffen (*Suspect Product Active Ingredients*), Anwendungsgrund (*Reason for Use*), Reaktion (*Reaction*), Schweregrad (*Serious* oder *Non-Serious*), Ergebnis (*Outcome*), Geschlecht (*Sex*), Ereignisdatum (*Event Date*), Patientenalter (*Patient Age*) und Patientengewicht (*Patient Weight*) übereinstimmten, jeweils nur eine der vorhandenen Meldungen eingeschlossen. In einem zweiten Schritt erfolgte die vollständige Sichtung der verbliebenen Meldungen, um weitere Dubletten zu detektieren. Wurden zwei oder mehr Meldungen aufgefunden, die keine sich widersprechenden Angaben enthielten, so wurde lediglich die Meldung mit den umfangreichsten Angaben berücksichtigt. Als nicht widersprüchlich wurde es angesehen, wenn eine Meldung eine konkrete Angabe enthielt und diese Angabe bei der anderen Meldung fehlte. Folgendes Beispiel veranschaulicht das Vorgehen: Meldung 1 enthielt als Geschlecht „*female*“ und Meldung 2 als Geschlecht „*unknown*“. Alle weiteren Informationen stimmten überein. Daraufhin wurde Meldung 2 als Dublette gewertet und entfernt. Die Meldungen wurden schließlich nach ihrem Ereignisdatum (*Event Date*) gruppiert. Sofern kein Ereignisdatum vorlag, wurde hilfsweise das Meldedatum (*Initial FDA Received Date*) herangezogen. Die entsprechenden Ergebnisse finden sich im Kapitel 5.3.1.

#### **4.3.4 Analyse zu Auswirkungen von OTC-Switches auf das Verordnungsgeschehen anhand von Verordnungsdaten**

Neben den Auswirkungen von OTC-Switches auf die AMTS sollten ebenfalls die Einflüsse auf das Verordnungsgeschehen überprüft werden. Dafür wurden die ambulanten Verordnungsdaten der hkk herangezogen. Der Fokus lag auf den beiden Wirkstoffen Desloratadin und Sumatriptan, für die auch die AMTS analysiert wurde. Darüber hinaus wurde untersucht, wie sich die Verordnungsmengen und -kosten der anderen auf dem Markt verfügbaren Wirkstoffe aus der

jeweils selben Wirkstoffgruppe entwickelt haben. Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die betrachteten Wirkstoffe.

**Tabelle 10: Für die Datenanalyse ausgewählte Wirkstoffe, die auf dem deutschen Markt verfügbar sind und zu der jeweils selben Wirkstoffgruppe gehören wie Desloratadin und Sumatriptan; ATC-Code gemäß Lauer-Taxe, OTC-Switches gemäß AMVV-Änderungsverordnungen (Stand: 01.04.2023)**

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	ATC-Code	OTC-Switch
<b>Antihistaminika, oral</b>	Cetirizin	R06AE07	vor 2016
	Levocetirizin	R06AE09	01.04.2019
	Loratadin	R06AX13	vor 2016
	Ketotifen	R06AX17	nein
	Ebastin	R06AX22	nein
	Mizolastin	R06AX25	nein
	Fexofenadin	R06AX26	nein
	Desloratadin	R06AX27	22.02.2020
	Rupatadin	R06AX28	nein
	Bilastin	R06AX29	01.03.2022
<b>Triptane</b>	Sumatriptan	N02CC01	01.11.2020
	Naratriptan	N02CC02	vor 2016
	Zolmitriptan	N02CC03	nein
	Rizatriptan	N02CC04	nein
	Almotriptan	N02CC05	vor 2016
	Eletriptan	N02CC06	nein
	Frovatriptan	N02CC07	nein

Eingeschlossen wurden jeweils alle Verordnungen, deren Ausstellungsdatum im Zeitraum vom 01.01.2016 bis einschließlich 31.12.2022 lag. Die verordnete Menge je Wirkstoff wurde in DDD erfasst. Hinsichtlich der damit verbundenen Arzneimittelkosten wurden die GKV-Nettokosten herangezogen, also der durch die Apotheke abgerechnete Betrag abzüglich Apothekenrabatt, gesetzlichem Herstellerrabatt und gegebenenfalls der vom Versicherten zu leistenden Zuzahlung. Rabatte aus Rabattverträgen fanden keine Berücksichtigung, da diese gesondert abgerechnet werden (vgl. Kapitel 1.2.2). Analog zu den Krankenhausfällen wurden auch die Verordnungsmengen und -kosten auf 100.000 Versicherte normiert, um eine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Zeiträumen zu gewährleisten. Kapitel 5.3.2 zeigt die Ergebnisse dieser verordnungsbasierten Analyse.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Festlegung der Wirkstoffe

#### 5.1.1 Synopse der Ergebnisse des BAH

Die Ergebnisse der Befragung des BAH unter Ärzten und Apothekenmitarbeitern, welche Wirkstoffgruppen bzw. bei welchen Indikationen Wirkstoffe aus der Verschreibungspflicht entlassen werden könnten, sind in Tabelle 11 dargestellt.

**Tabelle 11: Ergebnisse der Befragung des BAH (2018) unter Ärzten und Apothekenmitarbeitern, welche Wirkstoffgruppen bzw. bei welchen Indikationen Wirkstoffe aus der Verschreibungspflicht entlassen werden könnten**

Wirkstoffgruppe/Indikation	Zustimmung der Ärzte [%]	Zustimmung der Apothekenmitarbeiter [%]
Adrenalin-Injektoren	29	39
Akne (topische Mittel)	63	75
Akute Atemnot	35	51
Augeninfektionen	39	67
Erektionsstörungen	44	35
Harnwegsinfektionen	22	41
Harninkontinenz	30	k. A.
Heuschnupfen	64	86
Impfstoffe	28	47
Kontrazeptiva	48	35
Lippenherpes	52	43
Migräne	48	70
Nasale Corticoide	46	63
Rosazea	47	56
Sodbrennen	58	55
Statine	29	10

Die drei am häufigsten von Ärzten genannten Anwendungsgebiete, bei denen OTC-Switches befürwortet werden, waren Heuschnupfen (64 %), Akne (63 %) und Sodbrennen (58 %). Unter den befragten Apothekenmitarbeitern wurden ebenfalls am häufigsten Heuschnupfen (86 %) und Akne (75 %) genannt, gefolgt von Migräne (70 %) als dritthäufigste Indikation.

Die Gruppe der Verbraucher wurde zunächst nach ihren eigenen Gesundheitsproblemen gefragt und konnte dann angeben, ob sie sich bei diesen Beschwerden oder Erkrankungen mehr rezeptfreie Arzneimittel wünscht. Tabelle 12 zeigt

die zugehörigen Befragungsergebnisse sowie den jeweils daraus berechneten Anteil aller Verbraucher mit OTC-Wunsch.

**Tabelle 12: Ergebnisse der Befragung des BAH (2018) unter Verbrauchern, an welchen Gesundheitsproblemen sie leiden und ob sie dafür mehr rezeptfreie Arzneimittel wünschen**

<b>Gesundheitsproblem</b>	<b>Anteil der Verbraucher mit diesem Gesundheitsproblem [%]</b>	<b>Anteil der betroffenen Verbraucher mit OTC-Wunsch [%]</b>	<b>Anteil aller Verbraucher mit OTC-Wunsch [%]</b>
Migräne oder Kopfschmerzen	26	42	10,9
Heuschnupfen oder andere Allergie	19	34	6,5
Muskelschmerzen	19	31	5,9
Pilzerkrankungen, z.B. Nagel- oder Fußpilz	8	43	3,4
Blasenentzündung	6	52	3,1
erhöhte Blutfettwerte	10	21	2,1
Augen- bzw. Bindehautentzündung	6	29	1,7
Asthma	5	20	1,0

Daraus ergibt sich, dass bezogen auf alle Verbraucher am häufigsten rezeptfreie Arzneimittel gegen Migräne oder Kopfschmerzen, Heuschnupfen oder andere Allergien und Muskelschmerzen gewünscht wurden (BAH, 2018).

Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurden fünf Indikationsgebiete in die weitere Betrachtung eingeschlossen: Akne, Heuschnupfen, Migräne, Muskelschmerzen und Sodbrennen. Da die Publikation des BAH jeweils keine konkreten Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen für die Anwendungsgebiete nennt, wurden diese nachfolgend ermittelt.

### **5.1.2 Anwendungsgebiet Akne**

Für das Anwendungsgebiet Akne konnte auf der Seite der AWMF die S2k-Leitlinie „Behandlung der Akne“ mit der Registernummer 013-017 aufgefunden werden. Allerdings war diese nur bis zum 01.12.2015 gültig (Nast A, Bayerl C, Borelli C et al., 2010). Im Gegensatz dazu wurde die europäische S3-Leitlinie im Jahr 2016 aktualisiert, sodass diese Berücksichtigung fand (Nast A, Dréno B, Bettoli V et al., 2016).

Der Befragung des BAH ist zu entnehmen, dass ausschließlich topische, also auf der Haut anzuwendende Arzneimittel gegen Akne als mögliche Switch-Kandidaten gemeint sind. Dementsprechend wurde die europäische Leitlinie zur Akne ausschließlich hinsichtlich ihrer Empfehlungen zur topischen Therapie analysiert. Da OTC-Switches nur bei Arzneimitteln zur kurzzeitigen Anwendung erfolgen sollen, wurde lediglich auf die Induktionstherapie abgestellt und nicht auf die Erhaltungstherapie. Die Empfehlungen unterschieden sich je nach Akne-Form. Bei komedonaler Akne wurde für keinen Wirkstoff der höchste Empfehlungsgrad zur Induktionstherapie ausgesprochen. Den mittleren Empfehlungsgrad erhielten topische Retinoide, wobei Adapalen gegenüber Tretinoin und Isotretinoin zu bevorzugen sei. Bei leichter bis mittelschwerer papulopustulärer Akne bekamen zwei Fixkombinationen den höchsten Empfehlungsgrad: Adapalen plus Benzoylperoxid und Clindamycin plus Benzoylperoxid. Bei schweren Akne-Formen werden systemische Therapien empfohlen, die hier wie bereits dargelegt keine weitere Berücksichtigung finden sollen (Nast A, Dréno B, Bettoli V et al., 2016).

**Tabelle 13: Gemäß Leitlinie empfohlene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zur Akne-Therapie und deren Verkaufsabgrenzung gemäß Lauer-Taxe (Stand: 31.10.2021) sowie Verordnungsdaten aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst**

<b>ATC-Code</b>	<b>Wirkstoff/ Wirkstoffkombination</b>	<b>Apotheken- pflichtige Präparate</b>	<b>Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020</b>
D10AD03	Adapalen	nein	3,69
D10AD23	Adapalen plus Benzoylperoxid	nein	9,30
D10AF54	Clindamycin plus Benzoylperoxid	nein	10,49

Wie Tabelle 13 zeigt, unterlagen jene topisch anzuwendenden Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen, die gemäß Leitlinie zur Akne-Therapie zu bevorzugen sind, bisher keinem OTC-Switch. Anhand der ebenfalls dargestellten Verordnungszahlen des WiDO für Adapalen, Adapalen plus Benzoylperoxid und Clindamycin plus Benzoylperoxid ergab sich die Kombination aus Clindamycin plus Benzoylperoxid als besonders häufig eingesetztes Mittel, dessen Bewertung daraufhin im Kapitel 5.2.1 vorgenommen wurde. Darüber hinaus erfolgte eine Bewertung für die am zweihäufigsten verordnete Kombination aus Adapalen plus Benzoylperoxid (Lauer-Fischer, 2023; WiDO, 2021).

### 5.1.3 Anwendungsgebiet Heuschnupfen (saisonale allergische Rhinitis)

Die Leitlinienrecherche für Heuschnupfen, welcher fachsprachlich als saisonale allergische Rhinitis bezeichnet wird, erfolgte zunächst auf der Seite der AWMF. Unter dem Stichwort „Allergische Rhinitis“ fand sich zum *Cut-off*-Datum der Recherche, dem 31.10.2021, ein angemeldetes Leitlinienvorhaben mit der Registriernummer 061-014, jedoch noch keine veröffentlichte Leitlinie. Dieses Suchergebnis konnte somit für die vorliegende Arbeit keine Berücksichtigung finden (AWMF, 2020).

Die anschließende Recherche bei PubMed ergab als aktuelle Leitlinie mit Bezug zum deutschen Versorgungskontext die Leitlinie *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA-Leitlinie) aus dem Jahr 2019. Diese nennt fünf Optionen zur Erstlinientherapie der allergischen Rhinitis: Antihistaminika zur oralen Anwendung, Antihistaminika zur intranasalen Anwendung, intranasale Glucocorticoide, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten und intranasale Glucocorticoide plus Azelastin (Klimek L, Bachert C, Pfaar O et al., 2019). Aus der weiteren Betrachtung wurden drei Optionen ausgeschlossen. Dazu zählten die Antihistaminika zur intranasalen Anwendung. In der Lauer-Taxe waren diese unter dem ATC-Code R01AC zu finden. Dabei war festzustellen, dass derzeit die einzigen auf dem Markt verfügbaren Antihistaminika zur intranasalen Anwendung Azelastin und Levocabastin sind (Lauer-Fischer, 2023). Beide sind bereits jetzt ohne Rezept in Form von Nasensprays erhältlich. Die zweite Option, die ausgeschlossen werden musste, waren die Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten. Der einzige aktuell auf dem Markt befindliche Wirkstoff dieser Gruppe ist Montelukast. Dieses ist nur für Patienten mit allergischer Rhinitis zugelassen, die gleichzeitig unter Asthma leiden (Fachinformation Singulair®, 2020). Somit ist eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht als Arzneimittel, das allgemein für Heuschnupfen indiziert ist, nicht möglich. Ebenfalls ausgeschlossen wurde die Kombination aus intranasalem Glucocorticoid plus Azelastin. Das einzige derzeit auf dem Markt befindliche Präparat mit einer entsprechenden Kombination enthält Fluticasonpropionat plus Azelastin und ist nur für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer allergischer Rhinitis zugelassen, bei denen eine Monotherapie als nicht ausreichend erachtet wird (Fachinformation Dymista® Nasenspray, 2018). Gemäß PharMaAnalyst des WidO spielte es mit 5,95 Mio. verordneten definierten Tagesdosen im Jahr 2020 nur eine untergeordnete Rolle (WidO, 2021). Der Methodik folgend wurden orale Antihistaminika und intranasale Glucocorticoide weitergehend betrachtet, auch wenn in der Befragung des BAH intranasale Glucocorticoide gesondert aufgeführt wurden (BAH, 2018). Inwieweit Ärzte und Apothekenmitarbeiter bei ihrer Bewertung zur Indikation „Heuschnupfen“

bewusst von einem Ausschluss intranasaler Glucocorticoide ausgegangen sind, ist offen.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen eine Übersicht aller derzeit in Deutschland auf dem Markt befindlichen Wirkstoffe aus der Gruppe der oralen Antihistaminika (Tabelle 14) und der intranasalen Glucocorticoide (Tabelle 15). Diese machen deutlich, dass bereits zahlreiche OTC-Switches in der Indikation Heuschnupfen stattgefunden haben.

**Tabelle 14: Orale Antihistaminika und deren Verkaufsabgrenzung gemäß Lauer-Steuer, ATC-Code R06A, exklusive Kombinationen (Stand: 31.10.2021)**

ATC-Code	Wirkstoff	Apothekenpflichtige Präparate	Hinweise
R06AA02	Diphenhydramin	ja	nicht für allergische Rhinitis zugelassen
R06AA04	Clemastin	ja	
R06AA09	Doxylamin	ja	nicht für allergische Rhinitis zugelassen
R06AB03	Dimetinden	ja	
R06AD02	Promethazin	nein	nicht für allergische Rhinitis zugelassen
R06AE07	Cetirizin	ja	
R06AE09	Levocetirizin	ja	OTC-Switch im April 2020, d.h. nach der BAH-Umfrage
R06AX02	Cyproheptadin	nein	nicht für allergische Rhinitis zugelassen
R06AX13	Loratadin	ja	
R06AX17	Ketotifen	nein, nur Augentropfen	zur oralen Anwendung verschreibungspflichtig
R06AX19	Azelastin	nein, nur Augentropfen und Nasenspray	zur oralen Anwendung verschreibungspflichtig, aber keine entsprechenden Präparate auf dem Markt
R06AX22	Ebastin	nein	
R06AX25	Mizolastin	nein	
R06AX26	Fexofenadin	nein	
R06AX27	Desloratadin	ja	
R06AX28	Rupatadin	nein	
R06AX29	Bilastin	nein	OTC-Switch im Jahr 2022

Antihistaminika zur oralen Anwendung, die bei allergischer Rhinitis zugelassen sind und zum Stand 31.10.2021 keinem OTC-Switch unterlagen, sind folglich Ketotifen (0,59 Mio. DDD), Ebastin (25,15 Mio. DDD), Mizolastin (1,17 Mio. DDD),



Fexofenadin (28,38 Mio. DDD), Rupatadin (8,78 Mio. DDD) und Bilastin (keine Verordnungen laut PharMaAnalyst). Unter Einbeziehung der in Klammern angegebenen Verordnungszahlen für 2020 aus dem PharMaAnalyst ergab sich Fexofenadin als besonders häufig eingesetzter Wirkstoff (WIdO, 2021). Dieser wurde daraufhin im Kapitel 5.2.2 bewertet.

**Tabelle 15: Intranasale Glucocorticoide und deren Verkaufsabgrenzung gemäß Lauer-Taxe, ATC-Code R01AD, exklusive Kombinationen (Stand: 31.10.2021), sowie Verordnungsdaten aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst**

ATC-Code	Wirkstoff	Apothekenpflichtige Präparate	Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020
R01AD01	Beclometasondipropionat	ja	6,80
R01AD03	Dexamethason	nein	0,16
R01AD04	Flunisolid	nein	4,26
R01AD05	Budesonid	nein	33,33
R01AD08	Fluticasonpropionat	ja	2,44
R01AD09	Mometasonfuroat	ja	54,37
R01AD11	Triamcinolon(acetonid)	nein	1,21
R01AD12	Fluticasonfuroat	nein	3,24

Glucocorticoide zur intranasalen Anwendung, die bei allergischer Rhinitis zugelassen sind und bisher keinem OTC-Switch unterlagen, sind gemäß vorstehender Tabelle Dexamethason, Flunisolid, Budesonid, Triamcinolonacetonid und Fluticasonfuroat. Anhand der aufgeführten Verordnungszahlen ergab sich Budesonid als der Wirkstoff mit dem höchsten Verordnungsvolumen (WIdO, 2021). Seine Bewertung erfolgte ebenfalls im Kapitel 5.2.2.

#### 5.1.4 Anwendungsgebiet Migräne

Als aktuelle Leitlinie wurde zum *Cut-off*-Datum die S1-Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ mit der AWMF-Registriernummer 030/057 ermittelt. Da OTC-Präparate primär zur Kurzzeitbehandlung zugelassen sein sollen, wurden nur die Empfehlungen zur Akuttherapie analysiert. Demnach sollen leichte und mittelstarke Migräneattacken mit Analgetika wie ASS, Ibuprofen, Metamizol, Diclofenac, Paracetamol oder der Kombination aus ASS plus Paracetamol plus Coffein behandelt werden (DGN, DMKG, 2018). Außer Metamizol sind diese bereits alle als rezeptfreie Arzneimittel erhältlich (Lauer-Fischer, 2023). Metamizol ist nicht ausdrücklich für Migräne indiziert. Die Zulassung umfasst zwar sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, allerdings nur, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind (Fachinformation Novalgin® Filmtabletten, 2019). Daher wurde dieser Wirkstoff

von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für mittelschwere und schwere Migräneattacken empfiehlt die Leitlinie Triptane zur Akuttherapie (DGN, DMKG, 2018). Tabelle 16 gibt eine Übersicht zu den in Deutschland auf dem Markt befindlichen Wirkstoffen.

**Tabelle 16: Triptane und deren Verkaufsabgrenzung gemäß Lauer-Taxe, ATC-Code N02CC (Stand: 31.10.2021) sowie Verordnungsdaten aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst**

ATC-Code	Wirkstoff	Apothekenpflichtige Präparate	Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020
N02CC01	Sumatriptan	ja	18,70
N02CC02	Naratriptan	ja	1,34
N02CC03	Zolmitriptan	nein	4,28
N02CC04	Rizatriptan	nein	5,81
N02CC05	Almotriptan	ja	0,00
N02CC06	Eletriptan	nein	0,00
N02CC07	Frovatriptan	nein	0,00

Triptane, für die zum *Cut-off*-Datum kein OTC-Switch erfolgt ist, sind folglich Zolmitriptan, Rizatriptan, Eletriptan und Frovatriptan. Aus den Verordnungszahlen aus dem Jahr 2020 ergab sich Rizatriptan als besonders häufig eingesetzter Wirkstoff, dessen Bewertung im Kapitel 5.2.3 erfolgte (WIdO, 2021).

Bei unzureichendem Ansprechen auf ein Triptan verweist die S1-Leitlinie für mittelschwere und schwere Migräneattacken auf die freie Kombination aus einem nicht-steroidalen Antirheumatikum (NSAR) und einem Triptan. Daraus ergibt sich jedoch kein neuer Wirkstoff für eine Bewertung. Nachrangig empfiehlt sie zudem Ergotamin, sodass dieses in die Bewertung im Kapitel 5.2.3 eingeschlossen wurde (DGN, DMKG, 2018).

### 5.1.5 Anwendungsgebiet Muskelschmerzen

Muskelschmerzen sind ein unspezifisches Symptom und können mit gänzlich verschiedenen Zuständen und Erkrankungen im Zusammenhang stehen, welche entsprechend unterschiedlich therapiert werden. Als mögliche Ursachen seien beispielhaft Überbelastungen, Fehlhaltungen, Verletzungen, Infektionen (im Sinne von „Gliederschmerzen“), Arzneimittel-Nebenwirkungen, das Fibromyalgie-Syndrom, Muskeldystrophien und Myositiden genannt (DGN, 2020). Dadurch war die vorgesehene Methodik zur Wirkstoffauswahl im Sinne einer Leitlinienrecherche zu einer bestimmten Erkrankung hier nicht anwendbar und es musste eine andere Annäherung gefunden werden.

OTC-Switches bei Arzneimitteln zur Behandlung von Muskelschmerzen waren ein Wunsch der Verbraucher. Unklar blieb anhand der Umfrage des BAH jedoch, welche medikamentösen Optionen diese sich konkret darunter vorgestellt hatten. Eine Möglichkeit wären Schmerzmittel aus der Gruppe der NSAR, von denen einige bereits teilweise aus der Verschreibungspflicht entlassen wurden. Allerdings sind NSAR für diverse Schmerzarten zugelassen und es besteht bei keinem der Wirkstoffe ein expliziter Bezug zu Muskelschmerzen. Vielmehr decken die jeweiligen Zulassungen der vollständig verschreibungspflichtigen Wirkstoffe – mit Ausnahme von Dexketoprofen – eine Anwendung bei Muskelschmerzen gar nicht ab, wie Tabelle 17 zeigt (Lauer-Fischer, 2023). Daher wurde dieser Ansatz nicht weiterverfolgt.

**Tabelle 17: NSAR und deren Verkaufsabgrenzung sowie Zulassungsstatus bei Muskelschmerzen gemäß Lauer-Taxe, ausgewählt nach ATC-Code M01A und N02B, exklusive Präparate zur Injektion oder Infusion (Stand: 31.10.2021)**

<b>ATC-Code</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Apothekenpflichtige Präparate</b>	<b>Zulassung schließt Muskelschmerzen ein</b>
M01AB01	Indometacin	nein	nein
M01AB05	Diclofenac	ja	ja
M01AB11	Acemetacin	nein	nein
M01AB16	Aceclofenac	nein	nein
M01AC01	Piroxicam	nein	nein
M01AC06	Meloxicam	nein	nein
M01AE01	Ibuprofen	ja	ja
M01AE02	Naproxen	ja	nein
M01AE03	Ketoprofen	nein	nein
M01AE14	Dexibuprofen	nein*	ja
M01AE17	Dexketoprofen	nein	ja
M01AH01	Celecoxib	nein	nein
M01AH05	Etoricoxib	nein	nein
M01AX01	Nabumeton	nein	nein
N02BA01	Acetylsalicylsäure	ja	ja
N02BB01	Phenazon	ja	ja

\*Dexibuprofen wurde im Jahr 2022 teilweise aus der Verschreibungspflicht entlassen.

Als weiteres Schmerzmittel käme Metamizol in Betracht, welches nicht den NSAR zuzuordnen ist. Muskelschmerzen werden jedoch auch bei diesem Wirkstoff nicht explizit als Anwendungsgebiet genannt. Die Zulassung umfasst zwar allgemein den Einsatz bei sonstigen akuten oder chronischen starken Schmerzen, allerdings nur, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind (Fachinformation Novalgin® Filmtabletten, 2019). Daher wurde dieser Ansatz ebenfalls nicht weiterverfolgt.

Eine andere Option zur Behandlung von Muskelschmerzen sind Muskelrelaxantien, welche in der Lauer-Taxe über den ATC-Code M03 zu finden sind. Tabelle 18 gibt eine Übersicht über die entsprechenden Wirkstoffe. Präparate zur Injektion oder Infusion wurden dabei ausgeschlossen, da sie aufgrund ihrer Darreichungsform für einen OTC-Switch grundsätzlich ungeeignet sind.

**Tabelle 18: Muskelrelaxantien und deren Verkaufsabgrenzung sowie Zulassungsstatus bei Muskelschmerzen gemäß Lauer-Taxe, ATC-Code M03, exklusive Präparate zur Injektion oder Infusion (Stand: 31.10.2021) sowie Verordnungsdaten aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst**

ATC-Code	Wirkstoff	Apothekenpflichtige Präparate	Zulassung bei Muskelschmerzen	Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020
M03BA03	Methocarbamol	nein	ja	25,00
M03BC01	Orphenadrin	nein	ja	k. A.
M03BX01	Baclofen	nein	nein	20,66
M03BX02	Tizanidin	nein	ja	7,01
M03BX03	Pridinol	nein	ja	5,44
M03BX04	Tolperison	nein	nein	6,15
M03CA01	Dantrolen	nein	nein	0,69

Aus dieser Gruppe besitzt der Wirkstoff Methocarbamol speziell eine Zulassung zur symptomatischen Behandlung schmerzhafter Muskelverspannungen, insbesondere im unteren Rückenbereich (Fachinformation Ortoton Recordati® 750 mg, 2021). Des Weiteren verfügt Orphenadrin über eine Zulassung zur kurzfristigen symptomatischen Behandlung schmerzhafter Muskelverspannungen bei Erwachsenen (Fachinformation Norflex® 100 mg Retardtabletten, 2020). Der Wirkstoff Pridinol ist bei allgemeinen Muskelschmerzen bei Erwachsenen zugelassen (Fachinformation Myopridin® 3mg Tabletten, 2021). Auch Tizanidin kann bei peripher bedingten schmerzhaften Muskelverspannungen eingesetzt werden, wobei der Einsatz nur bei Wirbelsäulenbeschwerden und nach Operationen erfolgen darf (Fachinformation Sirdalud®, 2021). Bislang ist keiner dieser Wirkstoffe rezeptfrei verfügbar. Aus diesem Grund wurden die in Tabelle 18 aufgeführten Verordnungszahlen für Methocarbamol, Orphenadrin, Pridinol und Tizanidin betrachtet (WIdO, 2021). Ausgewählt wurden die beiden Wirkstoffe mit dem höchsten Verordnungsvolumen. Methocarbamol und Tizanidin ergaben sich demnach als zu bewertende Wirkstoffe, welche sich im Kapitel 5.2.4 finden.

### 5.1.6 Anwendungsgebiet Sodbrennen

Im Rahmen der Leitlinienrecherche war festzustellen, dass sich vorhandene Leitlinienempfehlungen auf die gastroösophageale Refluxkrankheit (*gastroesophageal reflux disease*, GERD) beziehen. Dies ist insofern plausibel, als dass Sodbrennen ein typisches Symptom der gastroösophagealen Refluxkrankheit darstellt (IQWiG, 2021d). Unter der AWMF-Registriernummer 021/013 wurde eine entsprechende S2k-Leitlinie gefunden (Koop H, Fuchs KH, Labenz J et al., 2014). Diese befand sich zum Zeitpunkt der Wirkstoffauswahl in Überarbeitung. Da die europäische Leitlinie aus demselben Jahr stammt und somit keinen neueren Kenntnisstand aufweist, wurde diese S2k-Leitlinie herangezogen (Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W et al., 2014).

Analog zur Therapie bei Migräne lag der Fokus bezüglich der Leitlinienempfehlungen auch hier auf der Akuttherapie. Sowohl für Patienten ohne endoskopischen Befund als auch jene mit einem Normalbefund oder einem auffälligen endoskopischen Befund gelten die Protonenpumpeninhibitoren (PPI) als Standard. Eine Übersicht über die in Deutschland auf dem Markt befindlichen Vertreter dieser Wirkstoffgruppe zeigt Tabelle 19.

Tabelle 19: Protonenpumpeninhibitoren und deren Verkaufsabgrenzung gemäß Lauer-Taxe, ATC-Code A02BC, exklusive Kombinationen (Stand: 31.10.2021), sowie Verordnungsdaten aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst

ATC-Code	Wirkstoff	Apothekenpflichtige Präparate	Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020
A02BC01	Omeprazol	ja	631,93
A02BC02	Pantoprazol	ja	2.837,97
A02BC03	Lansoprazol	nein	23,82
A02BC04	Rabeprazol	nein	8,25
A02BC05	Esomeprazol	ja	218,21
A02BC06	Dexlansoprazol	nein	k. A.

Von den im Handel befindlichen PPI hat bereits die Hälfte einen teilweisen OTC-Switch durchlaufen. Zum *Cut-off*-Datum waren Lansoprazol, Rabeprazol und Dexlansoprazol ausschließlich mit Rezept erhältlich und dementsprechend mögliche Kandidaten für einen OTC-Switch. Aufgrund der Verordnungszahlen wurde Lansoprazol für die im Kapitel 5.2.5 durchgeführte Analyse ausgewählt (WIdO, 2021).

Nachrangig empfiehlt die Leitlinie zur gastroösophagealen Refluxkrankheit bei Patienten mit endoskopischem Normalbefund den Einsatz von Antacida oder H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten. Diese sind in Tabelle 20 und Tabelle 21 aufgeführt.

**Tabelle 20: Antacida und deren Verkaufsabgrenzung gemäß Lauer-Steuer, ATC-Code A02A (Stand: 31.10.2021)**

ATC-Code	Wirkstoff	Apothekenpflichtige Präparate
A02AA02	Magnesiumoxid	ja
A02AB04	Dihydroxyaluminiumnatriumcarbonat	ja
A02AC01	Calciumcarbonat	ja
A02AD01	Einfache Salzkombinationen	ja
	– Aluminium-Magnesium-Silicat	
	– Calciumcarbonat plus Magnesiumcarbonat	
A02AD02	Magaldrat	ja
A02AD04	Hydrotalcit	ja
A02AD05	Almasilat	ja
A02AD10	Aluminiumoxid in Kombination mit Magnesiumhydroxid	ja
A02AH01	Natriumhydrogencarbonat	ja
A02AX50	sonstige Kombinationen	ja

Sämtliche Präparate, die unter dem ATC-Code A02A zu finden sind, können bereits ohne Rezept erworben werden. Die Gruppe der Antacida scheidet daher für eine weitere Betrachtung aus.

**Tabelle 21: H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und deren Verkaufsabgrenzung gemäß Lauer-Steuer, ATC-Code A02BA (Stand: 31.10.2021)**

ATC-Code	Wirkstoff	Apothekenpflichtige Präparate	Hinweise
A02BA01	Cimetidin	nein	
A02BA02	Ranitidin	nein	bei Sodbrennen aus der Verschreibungspflicht entlassen, aber zurzeit keinerlei verkehrsfähige Arzneimittel mit diesem Wirkstoff
A02BA03	Famotidin	nein	bei Sodbrennen aus der Verschreibungspflicht entlassen, aber bisher nur als Rx-Präparat auf dem Markt

Unter den H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten befindet sich mit Cimetidin nur ein einziger Wirkstoff, der bislang keinen OTC-Switch durchlaufen hat. Für Ranitidin und Famotodin erfolgten bereits teilweise Entlassungen aus der Verschreibungspflicht. Dennoch gibt es derzeit keine Präparate mit diesen beiden Wirkstoffen, die ohne Rezept erworben werden können (Lauer-Fischer, 2023). Präparate mit Ranitidin sind sogar überhaupt nicht erhältlich. Grund dafür ist das vorläufige Ruhen der Zulassungen Ranitidin-haltiger Arzneimittel, das das BfArM am 07.01.2021 auf Basis eines Beschlusses der Europäischen Kommission anordnete. Hintergrund waren Verunreinigungen mit dem potenziell krebserregenden Stoff N-Nitrosodimethylamin (BfArM, 2022c).

Daraus ergibt sich Cimetidin als zweiter Wirkstoff neben Lansoprazol, für den im Kapitel 5.2.5 eine Bewertung vorgenommen wurde, obwohl im Jahr 2020 nur 0,79 Mio. DDD Cimetidin verordnet wurden (WIdO, 2021).

### 5.1.7 Bereits erfolgte OTC-Switches

Eine umfangreiche Darstellung der bereits erfolgten OTC-Switches findet sich im Kapitel 1.1. Diese wird nachfolgend in gekürzter Form für den relevanten Zeitraum 2018 bis 2020 wiedergegeben, da zwei Wirkstoffe aus diesem Zeitraum für die retrospektive Bewertung ausgewählt werden sollen.

**Tabelle 22: OTC-Switches von 2019 bis 2020 (Stand: 31.12.2022) gemäß den AMVV-Änderungsverordnungen**

<b>Jahr</b>	<b>Aus der Verschreibungspflicht entlassener Wirkstoff</b>
<b>2018</b>	Ibuprofen bis 400 mg plus Coffein bis 100 mg bei Schmerzen
<b>2019</b>	Levocetirizin als feste Zubereitung bei Allergie Hydrocortisonacetat 0,2% plus Natriumbituminosulfonat in Kombination bei Hauterkrankungen
<b>2020</b>	Almotriptan – Streichung der Altersbegrenzung Desloratadin bei Allergie Ibuprofen – Senkung der Altersgrenze auf 3 Monate Naratriptan – Streichung der Altersbegrenzung Sumatriptan bis 50 mg bei Migräne

Weiter betrachtet werden lediglich OTC-Switches, bei denen ein Wirkstoff erstmals aus der Verschreibungspflicht entlassen wurde. Sofern ein Wirkstoff bereits ohne Rezept erhältlich war und eine Ausweitung des OTC-Switches beispielsweise durch Änderung der Altersbegrenzung erfolgt ist, findet dieser Wirkstoff keine Berücksichtigung, da die Datenbasis für potenzielle AMTS-relevante Veränderungen sehr klein wäre. Relevant sind demnach die Kombinationen Ibuprofen plus Coffein und Hydrocortisonacetat plus Natriumbitumino-

sulfonat sowie die Wirkstoffe Levocetirizin, Desloratadin und Sumatriptan. Tabelle 23 zeigt jeweils die Verordnungshäufigkeit im Jahr vor dem OTC-Switch gemäß den Daten des WiDO (WiDO, 2019; WiDO, 2020; WiDO, 2018).

**Tabelle 23: Verordnungsdaten gemäß PharMaAnalyst aus dem jeweiligen Vorjahr für Wirkstoffe, die 2018 bis 2020 erstmalig aus der Verschreibungspflicht entlassen wurden**

<b>betrachtetes Jahr</b>	<b>ATC-Code</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Verordnete Menge in Mio. DDD</b>
2017	M01AE51*	Ibuprofen plus Coffein	k. A.
2018	R06AE09	Levocetirizin	12,59
2019	R06AX27	Desloratadin	30,71
2019	D07XA01*	Hydrocortisonacetat plus Natriumbituminosulfonat	0,51
2019	N02CC01	Sumatriptan	18,35

\*Dieser ATC-Code enthält noch weitere Kombinationen, sodass die tatsächliche Verordnungshäufigkeit überschätzt werden kann.

Daraus ergaben sich als Desloratadin und Sumatriptan, die beide im Jahr 2020 aus der Verschreibungspflicht entlassen wurden, als zu betrachtende Wirkstoffe für die retrospektive Analyse. Ihre Bewertung erfolgt in den Kapiteln 5.2.6 und 5.2.7, die Analyse hinsichtlich der AMTS im Kapitel 5.3.1.

## **5.2 Bewertung der Wirkstoffe**

### **5.2.1 Akne: Topisches Clindamycin plus Benzoylperoxid und topisches Adapalen plus Benzoylperoxid**

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Clindamycin plus Benzoylperoxid umfasst die topische Behandlung der leichten bis mittelschweren Akne vulgaris, insbesondere mit entzündlichen Läsionen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren (Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 2021). Topisches Adapalen plus Benzoylperoxid ist dagegen allgemein bei Akne vulgaris zugelassen ohne Einschränkungen hinsichtlich des Schweregrads, sofern Komedonen, Papeln und Pusteln vorliegen (Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel, 2023).

Bei Akne handelt es sich um eine Hauterkrankung, die besonders häufig in der Pubertät auftritt, sich aber auch bei Kindern oder im Erwachsenenalter zeigen kann. Oft dauert sie über mehrere Jahre an. Sie betrifft fast immer das Gesicht und häufig auch den Rücken sowie den Brustbereich. Zu den Symptomen gehören Komedonen („Mitesser“), Papeln (rote Knötchen ohne Eiter), Pusteln („Pickel“) und Knoten. Bei Komedonen handelt es sich um nicht entzündete



Talgansammlungen in Haarfollikeln. Diese können sich durch *Propionibacterium acnes* entzünden, sodass Papeln, Pusteln und Knoten entstehen (USZ, 2023). Der Prozess wird nachfolgend im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Clindamycin genauer beschrieben. Je nachdem, welche Hautläsionen auftreten, wird in komedonale, papulopustulöse und noduläre Akne unterschieden. Letztere wird bei schwerer Ausprägung auch als Akne conglobata bezeichnet. (Nast A, Dréno B, Bettoli V et al., 2016). Darüber hinaus gibt es noch Sonderformen der Akne wie beispielsweise die durch Arzneimittel (Akne medicamentosa) oder falsche Hautpflege (Akne cosmetica) ausgelöste Akne (USZ, 2023). Aufgrund der offensichtlichen Symptome lässt sich eine Eigendiagnose grundsätzlich gut stellen. Lediglich in besonderen, selteneren Fällen kann die Abgrenzung schwierig sein, beispielsweise bei den beiden genannten Sonderformen der Akne oder einer schwereren Form der Rosazea.

#### Clindamycin plus Benzoylperoxid (topisch)

Die Wirkung von Clindamycin setzt bei *Propionibacterium acnes* an. Dabei handelt es sich um ein grampositives, anaerobes Bakterium, das zur natürlichen Hautflora gehört, aber zugleich an der Entstehung von Akne beteiligt ist (Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 2021). Das Bakterium ist dazu in der Lage, Bestandteile des Hauttalgs abzubauen, um sie zur Energiegewinnung zu nutzen. Dabei entstehen entzündungsfördernde Stoffe, die eine Einwanderung von Leukozyten in das Gewebe begünstigen. Beim Abbau der Leukozyten entstehen die typischen eitrigen Pusteln (Puissegur-Lupo ML, 1985). Clindamycin gehört zur Gruppe der Lincosamid-Antibiotika und wird sowohl lokal als auch systemisch angewendet. Sein Wirkspektrum umfasst grampositive Aerobier und eine große Anzahl von anaeroben Bakterien, unter anderem *Propionibacterium acnes*. Durch die Bindung an die 23S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms hemmt Clindamycin die Proteinbiosynthese. Seine Wirkung ist dementsprechend hauptsächlich bakteriostatisch. Nur in höheren Konzentrationen kann es bei empfindlichen Bakterienstämmen auch eine leicht bakterizide Wirkung entfalten. (Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 2021). Der Kombinationspartner Benzoylperoxid weist mehrere Wirkungen auf. Durch die Freisetzung von atomarem Sauerstoff wirkt es bakteriostatisch bis bakterizid auf einige anaerobe grampositive Bakterien, darunter *Propionibacterium acnes*. Des Weiteren hemmt der Wirkstoff die Zellproliferation in der Talgdrüse, sodass weniger Hautoberflächenlipide entstehen. Gleichzeitig kommt es zu einer Verminderung und Verkleinerung der Korneozyten und damit zu einem günstigen Effekt auf die bei Akne auftretende Verhornungsstörung in den Talgdrüsenausführungsgängen. Zudem führt Benzoylperoxid zu einer entzündlichen Reaktion in der Dermis. Dies

mag zunächst unerwünscht klingen, bewirkt jedoch eine Schuppung der Dermis. Dieser „Schälereffekt“ wirkt sich ebenfalls günstig auf Verhornungsstörungen aus und es wird eine komedolytische Wirkung erzielt. Zusätzlich verstärkt Benzoylperoxid die Hautdurchblutung, wodurch eine beschleunigte Abheilung der Aknepusteln erreicht wird. Darüber hinaus wirkt es bleichend, was bei der Aknebehandlung jedoch nicht für die therapeutische Wirksamkeit relevant ist, sondern vom Patienten bei der Anwendung zu beachten ist, um Verfärbungen an Gegenständen wie Handtüchern, Bettwäsche und Kleidungsstücken zu vermeiden. Der therapeutische Einsatz von Benzoylperoxid erfolgt ausschließlich topisch (ABDA Datenbank, 2021a). Als Monopräparat ist der Wirkstoff bereits ohne Rezept erhältlich (Lauer-Fischer, 2023).

Die Kombination aus Clindamycin und Benzoylperoxid wurde in Deutschland erstmals im Dezember 2004 zugelassen und kam unter dem Namen Duac® Akne Gel auf den Markt (BfArM, 2023b). Es bestehen dementsprechend umfassende Erfahrungen in der Anwendung.

Die Anwendung erfolgt ein Mal täglich abends, indem das Gel auf das gesamte betroffene Hautareal aufgetragen wird (Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 2021). Aufgrund des oft langfristigen Verlaufs einer Akne ist eine kurzzeitige Anwendung von Clindamycin plus Benzoylperoxid nicht unbedingt gewährleistet. Dies kann insofern problematisch werden, als dass die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination für maximal zwölf Wochen nachgewiesen ist. Die Behandlung sollte daher eine Dauer von zwölf Wochen ohne Unterbrechung nicht überschreiten (Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 2021). Die Fixkombination aus Clindamycin und Benzoylperoxid wird in der europäischen Akne-Leitlinie auch dementsprechend als Induktionstherapie aufgeführt, nicht als Erhaltungstherapie (Nast A, Dréno B, Bettoli V et al., 2016).

Die Toxizität ist für beide Substanzen unterschiedlich und wird daher getrennt betrachtet. Für Clindamycin wurde die akute Toxizität nicht bei kutaner Anwendung untersucht, sondern peroral, intravenös, intraperitoneal und subkutan. Für alle Applikationswege ergaben sich hohe Werte. Bei der peroralen Verabreichung an Ratten wurde eine LD<sub>50</sub> von 1.832 mg/kg KG ermittelt (ABDA Datenbank, 2023p). Dies spricht bereits für eine niedrige akute Toxizität. Hinzu kommt, dass bei einer Applikation auf der Haut nur etwa 10 % des Clindamycins, vorliegend als Dihydrogenphosphat, in tiefere Hautschichten penetrieren, wovon dann geringe Mengen resorbiert werden. In-vitro-Versuche mit menschlicher Haut zeigten eine Resorption von weniger als 5 %. Bei peroraler Gabe liegt die Bioverfügbarkeit hingegen bei etwa 90 % (ABDA Datenbank, 2023p). Die akute Toxizität bei dermalen Anwendung kann somit als sehr niedrig eingestuft werden.

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität ergeben sich ebenfalls keine Risikosignale. Die wiederholte kutane Anwendung von Clindamycin, vorliegend als Dihydrogenphosphat, erzeugte bei Tieren keine Irritationen oder Nebenwirkungen. Hinweise auf embryotoxische oder fetotoxische Eigenschaften ergaben sich im Tierversuch ebenfalls nicht. Darüber hinaus zeigten sich bei Untersuchungen an männlichen Ratten keine Fertilitätsstörungen. Bei weiblichen Ratten war die Trächtigkeitsrate geringfügig vermindert. Allerdings erfolgte die Clindamycin-Gabe oral, sodass die Übertragbarkeit dieses Ergebnisses auf die topische Anwendung fraglich ist. In vitro- und in vivo-Versuche zur Mutagenität von Clindamycin ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potential wurden nicht durchgeführt (ABDA Datenbank, 2023p). Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Angaben eine niedrige Toxizität für die topische Anwendung von Clindamycin ableiten.

Für Benzoylperoxid liegen Daten zur akuten Toxizität bei dermalen Anwendung vor. Ratten wurden bis zu 5 g/kg KG einer 78%igen Benzoylperoxid-Zubereitung appliziert. Dabei starb keines der Tiere und alle wiesen einen normalen Gewichtszuwachs auf. Eine LD<sub>50</sub> lässt sich somit aufgrund der sehr niedrigen akuten Toxizität bei dermalen Applikation nicht beziffern. Die chronische Toxizität wurde an Hunden untersucht. Diese erhielten Benzoylperoxid in einer Dosis von 620 mg/kg KG oral mit dem Futter über 6 Wochen und blieben dabei frei von pathologischen Symptomen. Eine an Ratten durchgeführte Studie zur embryofetalen Entwicklung zeigte bei oraler Anwendung Effekte auf reproduktive Parameter. Die Relevanz für den Menschen wird allerdings als gering erachtet, da das *no observed adverse effect level* mit 500 mg/kg KG pro Tag ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition liegt. Eine ausführliche Prüfung auf Mutagenität fand für Benzoylperoxid nicht statt. Bisherige in vitro- und in vivo-Untersuchungen ergaben jedoch keinen Hinweis auf ein mutagenes Potential. Möglicherweise weist Benzoylperoxid einen tumorpromovierenden Effekt auf. In tierexperimentellen Modellen mit dem kanzerogenen 7,12-Dimethylbenzanthracen wurde für Benzoylperoxid eine Tumorpromotion gesehen, in einem anderen Modell mit UV-Belastung hingegen nicht. Bisher ergaben allerdings sich keine Risikosignale für Tumorbildungen nach Benzoylperoxid-Behandlung beim Menschen (ABDA Datenbank, 2021a). Die vorhandenen Daten sprechen insgesamt für eine niedrige Toxizität von Benzoylperoxid.

Die Fixkombination aus Clindamycin und Benzoylperoxid darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen dieser beiden Wirkstoffe oder gegen den chemisch verwandten Wirkstoff Lincomycin sowie gegen einen der Hilfsstoffe des Gels (Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 2021). Kontraindikationen dieser Art finden sich grundsätzlich in der Fachinformation von Arzneimitteln, die Betroffenheit in der Bevölkerung ist jedoch gering. Eine Überempfindlichkeit gegen Clindamycin und Benzoylperoxid tritt nur selten auf (Rutkowski K, Wagner A, Mirakian R et al., 2019; FDA, 2016; Fachinformation Aknefug® Oxid Mild 3 %/5 %/10 %, 2021). Lincomycin ist in Deutschland ausschließlich als Tierarzneimittel zugelassen, sodass lediglich hilfsweise die Angaben aus dem veterinärmedizinischen Bereich herangezogen werden können. Demnach sind Allergien und Überempfindlichkeiten gegen Lincomycin ebenfalls selten (Fachinformation Duphamycin Meta®, 2020).

Für Clindamycin plus Benzoylperoxid führt die Fachinformation zahlreiche Hinweise zur Anwendung auf, die hinsichtlich eines OTC-Switches nicht als kritisch zu werten sind. Das Arzneimittel sollte nicht in Kontakt mit Augen, Lippen, Mund, anderen Schleimhäuten sowie irritierter oder abgeschürfter Haut kommen. Bei einem versehentlichen Kontakt ist die jeweilige Stelle mit reichlich Wasser zu spülen. Zudem kann es Haare oder farbige Textilien bleichen. Der Kontakt mit Haaren, Geweben, Möbeln oder Teppichen ist entsprechend zu vermeiden. Da Benzoylperoxid die Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht erhöhen kann, sollten zudem Solarien und eine ausgedehnte Sonnenlichtexposition vermieden werden. Sofern eine längere Sonnenlichtexposition nicht vermeidbar ist, wird der Gebrauch eines Sonnenschutzmittels oder das Tragen schützender Kleidung empfohlen. Ein bestehender Sonnenbrand sollte vor der Anwendung von Benzoylperoxid plus Clindamycin abgeklungen sein. Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass bei den meisten Patienten ein vermehrtes Abschälen und eine vermehrte Rötung der Haut auftreten. Abhängig vom Schweregrad dieser Nebenwirkungen kann eine nicht-komedogene Feuchtigkeitscreme angewendet, vorübergehend die Anwendungshäufigkeit reduziert oder die Anwendung unterbrochen werden (Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 2021). Eine detaillierte Bewertung der Nebenwirkungen erfolgt im nächsten Absatz. Kritischer zu sehen ist der Hinweis, dass andere Aknemittel nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden sollten, da eine kumulative Hautreizung auftreten kann, die in manchen Fällen schwer ist, speziell beim Gebrauch von Mitteln mit schälender, abschuppender oder abrasiver Wirkung (Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 2021). Dazu zählen Präparate mit Adapalen, Azelainsäure, Isotretinoin und Tretinoin. Da diese laut AMVV nur teilweise der Verschreibungspflicht unterliegen, lässt sich nicht vollständig

ermitteln, wie viele DDD dieser Arzneimittel jährlich an Patienten abgegeben werden (Lauer-Fischer, 2023). Berücksichtigt werden müssten auch Kosmetika mit schälender Wirkung, beispielsweise aufgrund des Inhaltsstoffs Glycolsäure. Allerdings liegen dafür keine Daten vor, da diese nicht verordnungsfähig sind. Insgesamt ist daher von einer Unterschätzung auszugehen bei der Fragestellung, wie häufig Präparate mit schälender Wirkung eingesetzt werden. Laut PharMaAnalyst wurden im Jahr 2020 insgesamt rund 20,5 Mio. DDD der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen gemäß Tabelle 24 verordnet, wobei Kombinationspräparate mit Benzoylperoxid ausgeschlossen wurden (WIdO, 2021). Die Schwelle von 100 Mio. DDD ist somit unterschritten. Ob die Anwendung schälender Wirkstoffe überhaupt gleichzeitig mit Clindamycin plus Benzoylperoxid erfolgen würde, lässt sich nicht sicher abschätzen. Insbesondere bei den topischen Therapien ist unklar, ob diese kombiniert würden oder ob immer nur eine Creme bzw. ein Gel aufgetragen würde. Insofern könnte dieser Warnhinweis zwar für einen größeren Anteil der Bevölkerung relevant sein, die vorliegenden Daten sprechen jedoch dagegen.

**Tabelle 24: Verordnungsdaten schälend wirkender Wirkstoffe aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst**

<b>ATC-Code</b>	<b>Wirkstoff/Wirkstoffkombination</b>	<b>Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020</b>
D10AD03	Adapalen (topisch)	3,69
D10AX03	Azelainsäure (topisch)	5,22
D10BA01	Isotretinoin (oral)	6,33
D10AD01, L01XF01	Tretinoin (oral, topisch)	0,38
D10AD51	Tretinoin, Kombinationen (topisch) (Keine Kombinationen mit Benzoylperoxid auf dem Markt)	4,96

Des Weiteren soll bei Patienten, die laut Anamnese eine örtlich begrenzte Enteritis, Colitis ulcerosa oder Antibiotika-assoziierte Kolitis hatten bzw. haben, die Wirkstoffkombination aufgrund des Clindamycin-Anteils nur mit Vorsicht angewendet werden. Gleiches gilt bei Neurodermitis, da die Haut weiter austrocknen kann (Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 2021). Die unübliche Bezeichnung „örtliche begrenzte Enteritis“ meint höchstwahrscheinlich die regionale Enteritis, besser bekannt als Morbus Crohn. Die Inzidenz des Morbus Crohn wird in Deutschland mit bis zu 6,6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben. Die Prävalenz wird auf 100 bis 200 pro 100.000 Einwohner geschätzt (Sturm A, Atreya R, Bettenworth D et al., 2022). Die jährliche Inzidenz der Colitis ulcerosa liegt in Deutschland bei 3,0 bis 3,9 pro 100.000 Einwohner und die Prävalenz bei circa 160 bis 250 pro 100.000

Einwohner (Däbritz J, Gerner P, Enninger A et al., 2017). Ein Großteil der Bevölkerung ist von diesen beiden chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen dementsprechend nicht betroffen. Auch eine Antibiotika-assoziierte Kolitis tritt mit einer jährlichen Inzidenz von 5 bis 20 Fällen pro 100.000 Einwohner selten auf, wobei die Tendenz jedoch steigend ist (Escher M, 2022). Im Vergleich dazu ist die Neurodermitis eine weitaus verbreitetere Erkrankung. Etwa 10 % bis 20 % aller Kinder und schätzungsweise 2 % bis 5 % aller Erwachsenen haben Neurodermitis. Bei Kindern, die im ersten Lebensjahr eine Neurodermitis entwickeln, verschwindet die Erkrankung oft relativ schnell wieder. Nach drei Jahren besteht sie nur noch bei der Hälfte von ihnen. Tritt die Neurodermitis im Alter von zwei bis fünf Jahren auf, dauert sie oft länger an. Schätzungen zufolge ist sie bei über 80 % aller Kinder etwa zehn Jahre nach dem ersten Auftreten überstanden oder deutlich abgeklungen (IQWiG, 2021c). Eine Neurodermitis wächst sich allerdings nicht immer bis zum Jugendalter aus. Die Wirkstoffkombination aus Clindamycin plus Benzoylperoxid ist erst ab zwölf Jahren zugelassen und wird somit in einer Altersgruppe angewendet, bei der die Häufigkeit der Neurodermitis relativ gering ist. Zudem ist die klinische Bedeutung des Hinweises auf eine Neurodermitis bei einem Akne-Präparat eher fraglich. Während bei Akne typischerweise ein seborrhoischer, also durch viel Talg gekennzeichneter, Hautzustand auftritt, leiden Patienten mit Neurodermitis in der Regel an trockener Haut. Ein gleichzeitiges Auftreten von Akne und Neurodermitis ist zwar nicht ausgeschlossen, aber verhältnismäßig selten. Abschließend ist noch ein Warnhinweis zur Resistenz gegenüber Clindamycin aufgeführt. Bei Patienten mit einer aktuellen Vorgeschichte einer Behandlung mit systemischem oder topischem Clindamycin oder Erythromycin besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sie Keime mit bereits vorhanden antimikrobiellen Resistenzen besitzen (Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 2021). Für diesen Warnhinweis ist der zeitliche Zusammenhang zwischen der Anwendung einer der beiden genannten Wirkstoffe und der Anwendung der hier bewerteten Wirkstoffkombination aus Clindamycin und Benzoylperoxid relevant. Die Einschätzung, ob der Hinweis auf einen Großteil der Bevölkerung zutrifft, kann nur näherungsweise anhand der Daten des WidO erfolgen, da diese die zeitliche Komponente nicht abbilden. Da Erythromycin zum Teil auch in Rezepturen eingesetzt wird, ist zugleich eine gewisse Unterschätzung bei diesen Verordnungszahlen anzunehmen. Wie Tabelle 25 zeigt, wurden jedoch im Jahr 2020 insgesamt deutlich weniger als 100 Mio. DDD Clindamycin und Erythromycin verordnet, sodass angenommen wird, dass der Warnhinweis keinen großen Teil der Bevölkerung betrifft.

**Tabelle 25: Verordnungsdaten für systemisches und topisches Clindamycin und Erythromycin aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst**

<b>ATC-Code</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020</b>
D10AF01, G01AA10	Clindamycin (topisch) (exklusive Kombinationen mit Benzoylperoxid)	2,27
J01FF01	Clindamycin (systemisch)	14,19
D10AF02, D10AF52	Erythromycin (topisch)	4,14
J01FA01	Erythromycin (systemisch)	0,53

Zusammenfassend sind die bestehenden Warnhinweise für Clindamycin plus Benzoylperoxid nach der anzuwendenden Systematik als nicht problematisch zu bewerten.

Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen von topischem Clindamycin plus Benzoylperoxid zählen Juckreiz, brennendes Hautgefühl, Austrocknen der Haut, Erytheme und Abschälen der Haut. Gemäß Fachinformation sind diese Nebenwirkungen allgemein gering ausgeprägt. Häufig treten zudem Kopfschmerzen, Dermatitis sowie Photosensitivität und Schmerzen am Anwendungsort auf. Zu den gelegentlichen Nebenwirkungen zählen Parästhesie am Anwendungsort, erythematöser Hautausschlag und Verschlechterung der Akne (Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 2021). Gemäß der Definition im Kapitel 4.2.1 sind diese Nebenwirkungen nicht schwerwiegend.


Zum Fertigarzneimittel mit Clindamycin plus Benzoylperoxid sind in der ABDA-Datenbank keine Interaktionen hinterlegt (ABDA Datenbank, 2023e). Im Gegensatz dazu verweist die Fachinformation darauf, dass aufgrund eines möglichen Antagonismus gegenüber Clindamycin keine gleichzeitige Anwendung mit Erythromycin-haltigen Produkten erfolgen soll. Laut PharMaAnalyst wurden im Jahr 2020 rund 2,7 Mio. DDD topisch angewendetes Erythromycin mit dem ATC-Code D10AF02 und 1,4 Mio. DDD mit dem ATC-Code D10AF52 verordnet sowie rund 0,5 Mio. DDD systemisch angewendetes Erythromycin mit dem ATC-Code J01FA01 (WIdO, 2021). Wie bereits zuvor ausgeführt, ist bei diesen Verordnungszahlen aufgrund der Verwendung von Erythromycin in Rezepturen eine gewisse Unterschätzung anzunehmen. Die Schwelle von 100 Mio. DDD ist dennoch deutlich unterschritten. Des Weiteren hat Clindamycin neuromuskulär blockierende Wirkungen gezeigt, weshalb eine gleichzeitige Anwendung mit Muskelrelaxantien mit Vorsicht erfolgen sollte (Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 2021). Aus der Gruppe der Muskelrelaxantien, welche die Wirkstoffe

Baclofen, Dantrolen, Methocarbamol, Orphenadrin, Pridinol, Tizanidin und Tolperison umfasst (vgl. Kapitel 5.1.5), wurden im Jahr 2020 rund 65 Mio. Dosen verordnet (WIdO, 2021), sodass auch hier die gewählte Schwelle von 100 Mio. Dosen unterschritten ist. Ebenso ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung topischer Antibiotika, medizinischer oder abrasiver Seifen und Waschlotionen, Seifen und Kosmetika mit stark austrocknendem Effekt und von Produkten mit hohen Konzentrationen an Alkohol und/oder Adstringentien. Dabei kann eine kumulativ irritierende Wirkung auftreten (Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 2021). Eine schwerwiegende unerwünschte Wirkung im Sinne des Kapitels 4.2.1 ist jedoch nicht anzunehmen. Für Benzoylperoxid verweist die Fachinformation darauf, dass es die Wirksamkeit von Tretinoin, Isotretinoin und Tazaroten reduzieren und Irritationen erhöhen kann. Die gleichzeitige Anwendung sollte daher vermieden werden. Wenn diese unvermeidbar ist, sollten die Produkte zu verschiedenen Tageszeiten angewendet werden. Die Verordnungsmengen für Tretinoin und Isotretinoin wurden bereits in Tabelle 24 aufgeführt und unterschreiten die Schwelle von 100 Mio. DDD deutlich. Produkte mit Tazaroten befinden sich in Deutschland nicht auf dem Markt (Lauer-Fischer, 2023). Darüber hinaus kann es aufgrund des Benzoylperoxid-Anteils bei gleichzeitiger Anwendung von Sulfonamid-haltigen Präparaten zu einer vorübergehenden Änderung der Haut- und Haarfarbe kommen (Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 2021). Diese Wechselwirkung ist jedoch nicht als schwerwiegend einzustufen.

Eine klinische Untersuchung zeigte, dass bei Akne-Patienten nach zwölfwöchiger Anwendung von Clindamycin-Gel mehr resistente Propionibakterien vorhanden waren als vor der Anwendung. Wurde Clindamycin hingegen in Kombination mit Benzoylperoxid eingesetzt, blieb die Anzahl resistenter Propionibakterien stabil oder sank sogar (Leyden J, Levy S, 2001). Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl bei dieser Untersuchung ist die Aussagesicherheit jedoch begrenzt. Eine verstärkte Resistenzbildung kann bei einer Ausweitung des Einsatzes von Clindamycin plus Benzoylperoxid anhand der vorliegenden Daten nicht sicher ausgeschlossen werden, insbesondere im Fall einer länger als zwölf Wochen andauernden Anwendung.



Tabelle 26: Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von topischem Clindamycin plus Benzoylperoxid bei Akne anhand der EU-Switch-Leitlinie

Kriterium	Teilbewertung	Gesamtbewertung
Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose	● ● ●	
Erfahrungsumfang	● ● ●	
Kurze Anwendungsdauer	● ● ●	
Niedrige Toxizität	● ● ●	
Keine problematischen Kontraindikationen	● ● ●	
Keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise	● ● ●	
Niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen	● ● ●	
Keine problematischen Wechselwirkungen	● ● ●	
Keine vermehrte Resistenzentstehung	● ● ●	

Insgesamt kann ein Switch von topischem Clindamycin plus Benzoylperoxid nur empfohlen werden, wenn eine Begleitforschung erfolgt. Aufgrund des oft langanhaltenden Bestehens einer Akne ist nicht sicher, ob Clindamycin plus Benzoylperoxid nur kurzzeitig angewendet wird. Die Sicherheit ist jedoch nur für eine maximal zwölfwöchige Anwendung belegt. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, ob unter der Kombination aus Clindamycin plus Benzoylperoxid nicht vermehrt Resistenzen entstehen. Daher sollte im Falle eines OTC-Switches untersucht werden, ob die vorgesehene Anwendungsdauer eingehalten wird und wie sich die Resistenzlage für *Propionibacterium acnes* entwickelt.

#### Adapalen plus Benzoylperoxid (topisch)

Adapalen wird zur Wirkstoffgruppe der Retinoide gezählt, da es retinoidartige Wirkungen aufweist. Chemisch gesehen handelt es sich allerdings nicht um ein Vitamin-A-Derivat, sondern um ein Naphthoesäure-Derivat. Dennoch normalisiert es über nukleäre Retinoid-Rezeptoren die Differenzierung von Epithelzellen und führt so zu einer verringerten Ausbildung von Mikrokomedonen. Zudem wirkt es über mehrere Mechanismen entzündungshemmend. Zum einen hemmt es die Wanderung von Leukozyten, zum anderen die Umwandlung von Arachidonsäure in Entzündungsmediatoren. Außerdem wurde eine Inhibition von Aktivator-Protein-1-Faktoren und eine Hemmung der Expression von Toll-like-Rezeptor 2 nachgewiesen (Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel, 2023).

Das erste Arzneimittel mit Adapalen plus Benzoylperoxid wurde im Jahr 2008 zugelassen, sodass umfangreiche Erfahrungen mit diesem Wirkstoff vorliegen (BfArM, 2023b).

Die Wirkstoffkombination wird ein Mal täglich dünn auf die erkrankten Hautpartien aufgetragen (Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel, 2023). Analog zu Clindamycin plus Benzoylperoxid ist auch für Adapalen plus Benzoylperoxid nicht sichergestellt, dass das Präparat bei einer Therapie in Eigenregie nur kurzzeitig durch den Patienten angewendet würde. Das oft lange Bestehen einer Akne könnte im Fall eines OTC-Switches zu einer langfristigen Selbstmedikation führen. Im Gegensatz zu Clindamycin plus Benzoylperoxid ist die Anwendbarkeit dieser Wirkstoffkombination allerdings nicht auf zwölf Wochen begrenzt (Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel, 2023).

Da die Toxizität für beide Substanzen unterschiedlich ist, sind diese getrennt zu betrachten. Für Benzoylperoxid wurde bereits ausführlich dargelegt, dass insgesamt eine niedrige Toxizität anzunehmen ist, sodass nachfolgend ausschließlich die Toxizität von Adapalen analysiert wird.

Die akute Toxizität des Wirkstoffs ist gering. Die LD<sub>50</sub> liegt für die orale Anwendung oberhalb von 5.000 mg/kg KG. Zur LD<sub>50</sub> bei dermalen Anwendung liegen keine Daten vor (Sigma-Aldrich, 2022). Die chronische Toxizität wurde für die Kombination aus Adapalen und Benzoylperoxid untersucht. Bei wiederholter dermalen Anwendung an Ratten, Hunden und Miniaturschweinen über maximal 13 Wochen zeigten sich lokale Reizungen sowie mögliche Sensibilisierungseffekte, die jedoch sehr wahrscheinlich auf Benzoylperoxid zurückzuführen sind (Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel, 2023). Insofern ist davon auszugehen, dass Adapalen eine niedrige chronische Toxizität aufweist. Studien zur Reproduktionstoxizität von Adapalen umfassten sowohl die orale als auch die dermale Anwendung an Ratten und Kaninchen. Bei sehr hoher systemischer Exposition von 25 mg/kg KG täglich oral wurde ein teratogener Effekt nachgewiesen. Bei einer dermalen Exposition von 6 mg/kg KG täglich zeigten sich Änderungen in der Anzahl der Rippen oder Wirbel. Die Fertilität war bei oraler Gabe von Adapalen bei Ratten nicht beeinträchtigt (Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel, 2023). Klinische Daten zur Reproduktionstoxizität sind begrenzt. In einer Metaanalyse mit Einschluss von fast 600 Schwangerschaften nach lokaler Therapie mit Retinoiden wurde keine signifikant erhöhte Fehlbildungs- oder Fehlgeburtsrate ermittelt. Allerdings waren darin nur 24 Schwangerschaften mit Adapalen-Anwendung erfasst, sodass aufgrund der geringen Fallzahl nicht jegliches Risiko für Adapalen ausgeschlossen werden kann. Wenige publizierte Einzelfälle haben den Verdacht aufkommen lassen, dass auch nach lokaler Anwendung Retinoid-typische Fehlbildungen auftreten können (Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, 2023). Ein kanzerogenes Potenzial besteht nach den Ergebnissen

aus Tierversuchen nicht (Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel, 2023). Insgesamt ist das Kriterium einer niedrigen Toxizität für die Wirkstoffkombination aus Adapalen und Benzoylperoxid als nicht erfüllt anzusehen, da Unsicherheiten bezüglich der Reproduktionstoxizität bei topischer Anwendung bestehen.

Eine absolute Kontraindikation besteht bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Häufigkeit von Überempfindlichkeiten wird in der Fachinformation nicht explizit benannt. Allerdings findet sich die allergische Kontaktdermatitis unter den Nebenwirkungen, deren Häufigkeit nicht bekannt ist (Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel, 2023). Eine große Betroffenheit von Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber der Wirkstoffkombination ist anhand dieser Daten nicht in der Bevölkerung zu erwarten. Des Weiteren ist Adapalen plus Benzoylperoxid während der Schwangerschaft und bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kontraindiziert (Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel, 2023). Es ist keine Seltenheit, dass Arzneimittel formal während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden sollen, da lediglich Daten aus Tierversuchen vorliegen, die jedoch nicht auf ein Risiko hinweisen. Bei Adapalen besteht hingegen die Besonderheit, dass es nachweislich – mindestens bei hochdosierter systemischer Anwendung – ein teratogenes Potenzial hat und dass sich die Kontraindikation nicht nur auf bestehende Schwangerschaften, sondern auch auf geplante Schwangerschaften bezieht. Auf diese Gegenanzeigen weist auch ein Rote-Hand-Brief aus dem Jahr 2019 hin (AMK, 2019). Daher findet die Kontraindikation bezüglich einer Schwangerschaft hier gesonderte Berücksichtigung. Auf wie viele Frauen bzw. welchen Anteil der Bevölkerung eine bestehende oder geplante Schwangerschaft zutrifft, lässt sich nicht ermitteln. Lediglich die Geburtenrate kann auf die Gesamtbevölkerung bezogen werden. Sie lag im Jahr 2022 in Deutschland bei 738.800 Lebendgeborenen und entsprach somit rund 0,9 % der Bevölkerung (Statista GmbH, 2023a). Hinzu kamen im selben Jahr gemäß einer Statista-Umfrage knapp 103.900 Schwangerschaftsabbrüche, welche allerdings nur rund 0,1 % bezogen auf die Bevölkerung ausmachten (Statista GmbH, 2023b). Anhand der vorliegenden Daten ist anzunehmen, dass die Kontraindikation auf weniger als 5 % der Bevölkerung zutrifft, wengleich Fehlgeburten sowie geplante, aber nicht eingetretene Schwangerschaften nicht beziffert werden können.

Adapalen plus Benzoylperoxid darf nicht auf Schleimhäuten sowie im Bereich von Mund, Nase und Augenwinkeln angewendet werden. Gleiches gilt für geschädigte Haut, ekzematöse Hautläsionen oder Sonnenbrand (Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel, 2023). Daten zur Häufigkeit dieser Hautzustände in der


Bevölkerung lassen sich nicht ermitteln, jedoch wird der Warnhinweis als nicht kritisch eingeschätzt. Zum einen sind solche Hautschädigungen leicht ersichtlich und ein Vermeidungsverhalten bezüglich des Auftragens des Präparates von vornherein wahrscheinlich. Zum anderen ist anzunehmen, dass spätestens nach einmaligem Versuch des Auftragens auf verletzter Haut die Schmerzsymptomatik eine weitere Anwendung auf diesen Hautpartien unterbindet. Des Weiteren wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, eine übermäßige Exposition gegenüber Sonnenlicht oder UV-Bestrahlung zu vermeiden und das Präparat nicht in Kontakt mit gefärbten Materialien zu bringen (Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel, 2023).

Häufig treten unter der Anwendung von topischem Adapalen plus Benzoylperoxid Hautreaktionen auf, darunter trockene Haut, irritative Kontaktdermatitis, Hautreizung, Brennen, Erythem und Abschuppung der Haut. Diese sind im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt und daher nicht als schwerwiegend im Sinne des Kapitels 4.2.1 einzustufen (Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel, 2023).

Die ABDA Datenbank gibt keine Wechselwirkungen für die Kombination aus Adapalen und Benzoylperoxid an (ABDA Datenbank, 2023f). Dies bedeutet jedoch nicht zwingend, dass keine Wechselwirkungen bestehen, da für das Präparat keine entsprechenden Studien durchgeführt wurden. Mit anderen topisch angewendeten Arzneimitteln sind basierend auf den bisherigen Erfahrungen keine Wechselwirkungen bekannt. Dennoch sollten andere Retinoide, Benzoylperoxid oder Arzneimittel mit ähnlichem Wirkmechanismus nicht gleichzeitig angewendet werden. Des Weiteren ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Kosmetika mit abrasiven, hautreizenden oder austrocknenden Wirkungen, da es zu einer additiven Hautreizung kommen kann (Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel, 2023). Der Aspekt einer gleichzeitigen Anwendung anderer schälend bzw. hautreizend wirkender Präparate wurde bereits im Zusammenhang mit Clindamycin plus Benzoylperoxid ausführlich beschrieben mit dem Ergebnis, dass nicht von schwerwiegenden, häufig auftretenden Wechselwirkungen auszugehen ist. Systemische Wechselwirkungen werden für Adapalen plus Benzoylperoxid nicht erwartet, da beide Wirkstoffe nur in geringem Ausmaß resorbiert werden (Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel, 2023). Zusammenfassend bestehen wahrscheinlich keine problematischen Wechselwirkungen.

Eine vermehrte Resistenzentstehung wäre im Falle eines OTC-Switches von Adapalen plus Benzoylperoxid nicht zu befürchten, da beide Wirkstoffe nicht zu den Antiinfektiva zählen.

Tabelle 27: Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von topischem Adapalen plus Benzoylperoxid bei Akne anhand der EU-Switch-Leitlinie

Kriterium	Teilbewertung	Gesamtbewertung
Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose	● ● ●	
Erfahrungsumfang	● ● ●	
Kurze Anwendungsdauer	● ● ●	
Niedrige Toxizität	● ● ●	
Keine problematischen Kontraindikationen	● ● ●	
Keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise	● ● ●	
Niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen	● ● ●	
Keine problematischen Wechselwirkungen	● ● ●	
Keine vermehrte Resistenzentstehung	● ● ●	

Ein OTC-Switch kann für topisches Adapalen plus Benzoylperoxid nicht befürwortet werden. Dagegen spricht vor allem die mögliche Teratogenität von Adapalen, wenngleich im Gegensatz zur systemischen Anwendung nicht sicher ist, ob diese auch bei einer dermalen Anwendung besteht. Dennoch ist die Wirkstoffkombination bei Schwangeren und Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sicherheitshalber kontraindiziert.

### 5.2.2 Heuschnupfen: Fexofenadin und intranasales Budesonid

Fexofenadin wird in der 120 mg-Dosierung, vorliegend als Hydrochlorid, bei Erwachsenen und Kindern ab zwölf Jahren zur symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis angewendet (Fachinformation Telfast® 120 mg, 2022). Im Handel befinden sich auch Präparate mit 180 mg Fexofenadinhydrochlorid, welche jedoch ausschließlich zur symptomatischen Behandlung der chronischen idiopathischen Urtikaria eingesetzt werden (Fachinformation Telfast® 180 mg, 2022). Die Zulassung von Budesonid Nasenspray umfasst die Behandlung und Vorbeugung von Anzeichen und Symptomen sowohl der saisonalen als auch der ganzjährigen allergischen Rhinitis. Darüber hinaus ist Budesonid-Nasenspray zur Behandlung von Anzeichen und Symptomen von Nasenpolypen zugelassen (Fachinformation Budesonid 1A Pharma®, 2022). Eine potenzielle Entlassung der beiden Präparate aus der Verschreibungspflicht wird hier nur für die saisonale allergische Rhinitis bewertet. Die ganzjährige allergische Rhinitis, die chronische idiopathische Urtikaria und die Nasenpolypen werden aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen, da gemäß der Umfrage des BAH explizit neue rezeptfreie Wirkstoffe für Heuschnupfen gewünscht wurden.

Die saisonale allergische Rhinitis ist gemeinhin unter dem Begriff Heuschnupfen bekannt. Unter der ganzjährigen allergischen Rhinitis versteht man hingegen allergischen Schnupfen, der beispielsweise durch Hausstaubmilben oder Tierhaare ausgelöst wird, also Allergene, die nicht nur saisonal auftreten. Die saisonale allergische Rhinitis wird durch Immunglobulin-E-vermittelte Reaktionen auf inhalede Allergene (z.B. Gräserpollen) ausgelöst. Immunglobulin E vernetzt sich unter anderem auf Mastzellen und basophilen Granulozyten und sorgt so dafür, dass aus diesen Zellen Botenstoffe wie Histamin und Leukotriene ausgeschüttet werden. Typische daraus resultierende Symptome sind Niesen sowie eine verstopfte, laufende und juckende Nase. Die Diagnosestellung erfolgt meist anhand der klinischen Historie. Manchmal kann zusätzlich eine nasale Endoskopie und/oder ein Prick-Test notwendig sein (Bousquet J, Anto JM, Bachert C et al., 2020). Eine Eigendiagnose lässt sich bei saisonaler allergischer Rhinitis aufgrund des saisonalen Bezugs und dem direkten Zusammenhang von Allergenexposition und Auftreten der Symptome in der Regel gut stellen. In diesem Anwendungsgebiet erfolgte auch bereits der OTC-Switch unter anderem für Cetirizin, Desloratadin, Levocetirizin und Loratadin (vgl. Tabelle 14 im Kapitel 5.1.3) sowie für Beclometasondipropionat, Fluticasonpropionat und Mometasonfuroat (vgl. Tabelle 15 im Kapitel 5.1.3). Eine Besonderheit von Beclometasondipropionat, Fluticasonpropionat und Mometasonfuroat besteht allerdings darin, dass die rezeptfreien Präparate mit diesen intranasalen Glucocorticoiden nur indiziert sind, wenn die Erstdiagnose durch einen Arzt erfolgt ist, da die Entlassung aus der Verschreibungspflicht gemäß AMVV an das Vorliegen der Erstdiagnose geknüpft ist. Auch bei einem potenziellen OTC-Switch von Budesonid könnte und sollte analog zu den bereits erfolgten Switches intranasaler Glucocorticoide an der Regelung festgehalten werden, dass die Erstdiagnose durch einen Arzt zu stellen ist. Für die bereits ohne Rezept erhältlichen Wirkstoffe aus der Gruppe der oralen Antihistaminika besteht hingegen keine solche Einschränkung gemäß AMVV.

### Fexofenadin

Fexofenadin ist der aktive Metabolit von Terfenadin und wirkt als Antagonist am Histamin-Rezeptor  $H_1$ . Der Botenstoff Histamin löst über den  $H_1$ -Rezeptor verschiedene lokale Wirkungen aus. Unter anderem führt er zu einer vermehrten Bildung von Nasensekret, zu Schwellungen aufgrund des Austritts von Plasma ins Gewebe durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität und zu Juckreiz durch Aktivierung sensibler Nervenendigungen. Darüber hinaus weist Histamin auch systemische Wirkungen auf. Es führt zur Konstriktion großer und Dilatation kleiner Blutgefäße, wodurch ein allgemeiner Blutdruckabfall ausgelöst wird. Des

Weiteren kontrahiert es die Bronchial- und die Darmmuskulatur. Zudem ist Histamin am Erhalt des Wachzustandes beteiligt. Durch die Hemmung des H<sub>1</sub>-Rezeptors kann das bei einer allergischen Reaktion freigesetzte Histamin seine Wirkungen nicht mehr entfalten. Dementsprechend wirkt Fexofenadin antiallergisch, da es die typischen Symptome einer allergischen Rhinitis – eine verstopfte, laufende und juckende Nase – verhindert. Werden allerdings auch zentrale H<sub>1</sub>-Rezeptoren gehemmt, löst dies Müdigkeit aus. Je lipophiler ein Wirkstoff ist, desto besser kann er die Blut-Hirn-Schranke überwinden und zentral wirken. Insbesondere Antihistaminika der ersten Generation weisen diese sedierende Wirkung auf. Bei neueren Antihistaminika wie Fexofenadin wurde der Effekt durch eine geringere Lipophilie deutlich minimiert. Aus diesem Grund zählt Fexofenadin zu den nicht sedierenden Antihistaminika der zweiten Generation (ABDA Datenbank, 2023r).

Der Wirkstoff wurde im Februar 1997 unter dem Namen Telfast® erstmalig in Deutschland zugelassen (BfArM, 2023b). Angesichts der mehr als 25-jährigen Marktverfügbarkeit kann davon ausgegangen werden, dass die Wirkungen und Nebenwirkungen des Arzneimittels bekannt sind.

Die Einnahme von Fexofenadin erfolgt einmal täglich (Fachinformation Telfast® 120 mg, 2022). Die Anwendungsdauer kann dabei variieren. Sie hängt davon ab, auf welche und wie viele Allergene der jeweilige Patient reagiert und wie die klimatischen Bedingungen im jeweiligen Jahr sind. Dementsprechend kann die „Heuschnupfen-Saison“ für jeden Patienten und in jedem Jahr unterschiedlich ausfallen. Grundsätzlich ist beim Einsatz von Fexofenadin im Rahmen einer saisonalen allergischen Rhinitis von einer Anwendung über mehrere Wochen bis Monate auszugehen. Eine Kurzzeitanwendung im Sinne einer maximal vierwöchigen Anwendung ist daher mitunter nicht gegeben (G-BA, 2018). Die begrenzte Anwendungsdauer bei OTC-Präparaten hat allerdings den Hintergrund, dass durch ein OTC-Arzneimittel keine Erkrankung maskiert werden soll, die einer ärztlichen Behandlung bedarf (Europäische Kommission, 2006b). Bei einem offenkundigen Zusammenhang zwischen Allergenexposition und allergischem Schnupfen ist dies nicht zu befürchten. Zudem sieht die Fachinformation von Fexofenadin keine Begrenzung der Anwendungsdauer vor (Fachinformation Telfast® 120 mg, 2022).

Untersuchungen an Mäusen, Ratten und Hunden ergaben eine niedrige akute Toxizität von oral angewendetem Fexofenadin. Die LD<sub>50</sub> lag für die Nagetiere bei über 5.000 mg/kg KG und für Hunde bei über 2.000 mg/kg KG (Product Monograph Allegra®, 2019). Sie übersteigt somit die beim Menschen eingesetzte therapeutische Dosis von 120 mg um ein Vielfaches. Auch die chronische

Toxizität von Fexofenadin ist als sehr gering einzustufen. Hunde erhielten über einen Zeitraum von sechs Monaten die zwei Mal tägliche Gabe von 450 mg/kg KG. Dabei zeigten sie außer gelegentlichem Erbrechen keine Anzeichen von Toxizität. Die Reproduktionstoxizität wurde an Mäusen untersucht. Fexofenadin zeigte in diesen Studien keine Auswirkung auf die prä- und postnatale Entwicklung und war nicht teratogen. Zudem wurden Untersuchungen an Ratten und Kaninchen durchgeführt, bei denen Fexofenadin oral in Dosierungen gegeben wurde, welche die therapeutische Dosis beim Menschen von zwei Mal täglich 60 mg Fexofenadin um das Vier- bzw. 47-fache überstiegen. Auch dabei zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen teratogenen Effekt. Allerdings wurden bei den Jungtieren von Ratten, die mit dem dreifachen der humanen therapeutischen Dosis behandelt wurden, eine dosisabhängige geringere Gewichtszunahme sowie eine niedrigere Überlebensrate beobachtet. In verschiedenen vitro- und in vivo-Tests zur Mutagenität von Fexofenadin ergaben sich keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften. Darüber hinaus wurde indirekt das kanzerogene Potential des Wirkstoffs ermittelt. Dafür wurden Studien mit dem Prodrug Terfenadin herangezogen und um pharmakokinetische Sekundärstudien zur Fexofenadin-Exposition nach Terfenadin-Gabe ergänzt. Aus den Studien, welche an Ratten und Mäusen durchgeführt wurden, ergaben sich keine Hinweise auf kanzerogene Eigenschaften (ABDA Datenbank, 2023r). Zusammenfassend wird die Toxizität als niedrig erachtet.

Eine absolute Kontraindikation für Fexofenadin besteht nur bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe. Von einer großen Betroffenheit innerhalb der Bevölkerung ist bei dieser Gegenanzeige nicht auszugehen. Gemäß Fachinformation wurden Überempfindlichkeitsreaktionen nach der Markteinführung beobachtet, ihre Häufigkeit ist jedoch aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar (Fachinformation Telfast® 120 mg, 2022).

Fexofenadin sollte bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden, da nur begrenzte Daten für diese Risikogruppen vorliegen (Fachinformation Telfast® 120 mg, 2022). Ab wann ein Patient als „älter“ gilt, wird nicht näher definiert, sodass dieser Aspekt nicht bewertbar ist. Im Fall eines OTC-Switches wäre jedoch eine Altersbegrenzung für die entsprechenden apothekenpflichtigen Präparate denkbar, um dem Warnhinweis Rechnung zu tragen. Exakte Zahlen zur Häufigkeit einer eingeschränkten Leberfunktion lassen sich ebenfalls nicht benennen. Anhand der Prävalenzen verschiedener Lebererkrankungen lässt sich jedoch annehmen, dass weniger als 5 % der Bevölkerung an einer Leberfunktionsstörung leiden (Bertogg-Seegers K, Kuntzen T, 2013). Eine Nierenfunktionsstörung im



Sinne einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von weniger als 60 ml/min weisen etwa 2,3 % der deutschen Bevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren auf (Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C et al., 2016). Zudem sollten Patienten mit anamnestisch bekannter oder bestehender Herz-Kreislauf-Erkrankung gewarnt werden, dass die Wirkstoffgruppe der Antihistaminika mit Tachykardien und Palpitationen als Nebenwirkungen in Verbindung gebracht wird (Fachinformation Telfast® 120 mg, 2022). Dieser Hinweis findet sich jedoch interessanterweise in den Fachinformationen anderer Antihistaminika wie Loratadin, Desloratadin und Dimetinden nicht (Fachinformation Loratadin Accord® 10 mg Tabletten, 2022; Fachinformation Desloratadin TAD® 5 mg Filmtabletten, 2022; Fachinformation Fenistil® Tropfen, 2021). Der Begriff „Herz-Kreislauf-Erkrankung“ wird in der Literatur unterschiedlich weit gefasst. So findet sich beispielsweise der ICD-10-Schlüssel für Bluthochdruck unter „Krankheiten des Kreislaufsystems“ (BfArM, 2022b). Andere Quellen wie das Robert-Koch-Institut (RKI) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) werten Bluthochdruck hingegen als Risikofaktor für diverse Herz-Kreislauf-Erkrankungen (RKI, 2023b; BMBF, 2023). Von einem ärztlich diagnostizierten Bluthochdruck ist nach den Ergebnissen der Studie GEDA 2014/2015-EHIS fast jeder dritte Erwachsene in Deutschland betroffen (RKI, 2017). Insofern stellt es einen relevanten Unterschied für die Bewertung dar, ob Bluthochdruck zu den Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählt oder nicht. Es wird hier der Einschätzung des RKI und des BMBF gefolgt und Bluthochdruck dementsprechend nicht einbezogen. Eindeutig zu den Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen hingegen die koronare Herzkrankheit einschließlich Herzinfarkt sowie der Schlaganfall, um die häufigsten zu nennen. Verfügbare Daten zum Vorliegen dieser Erkrankungen innerhalb der deutschen Bevölkerung sind bereits etwas älter. In der ersten Erhebungswelle für die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) wurden Daten zu koronarer Herzkrankheit (KHK) einschließlich Herzinfarkt, Angina pectoris und anderen Formen der KHK für Personen von 40 bis 79 Jahren ermittelt. Dabei ergaben sich die in Tabelle 28 angegebenen Lebenszeitprävalenzen (Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E et al., 2013).

**Tabelle 28: Lebenszeitprävalenzen der koronaren Herzkrankheit (KHK) insgesamt sowie unterteilt nach Herzinfarkt und Angina pectoris oder anderer Form der KHK, bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in der DEGS1-Studie nach Altersgruppe und Geschlecht nach Gößwald A, Schienkewitz A, Nowossadeck E, Busch MA, 2013**

<b>Lebenszeit- prävalenz</b>	<b>40 bis 49 Jahre in % (95%-KI)</b>	<b>50 bis 59 Jahre in % (95%-KI)</b>	<b>60 bis 69 Jahre in % (95%-KI)</b>	<b>70 bis 79 Jahre in % (95%-KI)</b>	<b>Gesamt in % (95%-KI)</b>
<b>Koronare Herzkrankheit gesamt</b>					
Frauen (n=3037)	1,6 (0,7–3,5)	1,8 (0,9–3,2)	10,8 (8,3–13,9)	15,5 (12,2–19,4)	6,4 (5,4–7,6)
Männer (n=2745)	3,0 (1,6–5,6)	6,9 (4,9–9,8)	19,5 (15,9–23,7)	30,5 (25,9–35,5)	12,3 (10,8–14,0)
<b>Gesamt (n=5782)</b>	<b>2,3 (1,4–3,8)</b>	<b>4,4 (3,2–5,9)</b>	<b>15,1 (12,8–17,7)</b>	<b>22,3 (19,3–25,5)</b>	<b>9,3 (8,4–10,3)</b>
<b>Herzinfarkt</b>					
Frauen (n=3073)	0,6 (0,2–2,5)	0,1 (0,0–0,7)	4,7 (2,8–7,6)	6,0 (3,9–9,2)	2,5 (1,8–3,4)
Männer (n=2766)	2,3 (1,1–4,9)	3,8 (2,5–5,8)	11,9 (8,7–16,0)	15,3 (11,6–19,9)	7,0 (5,8–8,4)
<b>Gesamt (n=5389)</b>	<b>1,5 (0,8–2,9)</b>	<b>2,0 (1,3–3,0)</b>	<b>8,2 (6,2–10,7)</b>	<b>10,2 (8,0–12,8)</b>	<b>4,7 (4,0–5,5)</b>
<b>Angina pectoris/andere koronare Herzkrankheit</b>					
Frauen (n=3040)	1,6 (0,7–3,5)	1,8 (0,9–3,2)	9,1 (6,9–12,0)	13,8 (10,7–17,6)	5,7 (4,7–6,8)
Männer (n=2744)	2,2 (1,1–4,4)	6,4 (4,3–9,2)	15,2 (12,3–18,6)	27,3 (22,8–32,2)	10,4 (9,1–12,0)
<b>Gesamt (n=5784)</b>	<b>1,9 (1,1–3,2)</b>	<b>4,1 (2,9–5,6)</b>	<b>12,1 (10,2–14,4)</b>	<b>19,9 (17,1–23,1)</b>	<b>8,0 (7,2–9,0)</b>

Es ist eine deutliche Altersabhängigkeit zu erkennen, woraus zu schließen ist, dass die jeweilige Prävalenz in der Gesamtbevölkerung niedriger ist. Zugleich ergibt sich daraus erneut, dass bei einem etwaigen OTC-Switch von Fexofenadin eine Altersbegrenzung sinnvoll wäre. Insgesamt wurden bei 9,3 % der Befragten im Laufe ihres Lebens eine KHK diagnostiziert. Ein deutlicher Sprung bei der Lebenszeitprävalenz einer KHK zeigt sich ab 60 Jahren. Während sie im Alter von 50 bis 59 Jahren noch bei 4,4 % liegt, beträgt sie im Alter von 60 bis 69 Jahren bereits 15,1 %.

Des Weiteren ist die Lebenszeitprävalenz des Schlaganfalls zu berücksichtigen. Auch diese wurde in DEGS1 für Erwachsene im Alter von 40 bis 79 Jahren ermittelt und ist in Tabelle 29 dargestellt.

**Tabelle 29: Lebenszeitprävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in der DEGS1-Studie nach Altersgruppe und Geschlecht nach Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A, 2013**

<b>Lebenszeitprävalenz</b>	<b>40 bis 49 Jahre in % (95%-KI)</b>	<b>50 bis 59 Jahre in % (95%-KI)</b>	<b>60 bis 69 Jahre in % (95%-KI)</b>	<b>70 bis 79 Jahre in % (95%-KI)</b>	<b>Gesamt in % (95%-KI)</b>
Frauen	1,1 (0,4–3,1)	0,8 (0,3–2,1)	3,1 (1,7–5,5)	6,3 (4,3–9,1)	2,5 (1,8–3,4)
Männer	0,7 (0,3–1,7)	1,8 (1,0–3,4)	5,4 (3,6–8,0)	8,1 (5,5–11,9)	3,3 (2,6–4,2)
Gesamt	0,9 (0,4–1,8)	1,3 (0,8–2,2)	4,2 (3,0–5,9)	7,1 (5,2–9,7)	2,9 (2,3–3,6)

Die Lebenszeitprävalenz des Schlaganfalls liegt insgesamt bei 2,9 %, wobei ebenfalls eine Altersabhängigkeit sichtbar ist. Personen von 50 bis 59 Jahren weisen eine Lebenszeitprävalenz von 1,3 % auf. Im Alter von 60 bis 69 Jahren steigt diese auf 4,2 % (Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E et al., 2013).

Inwieweit es Überschneidungen zwischen KHK und Schlaganfall gibt, also eine Person möglicherweise an mehreren Herz-Kreislauf-Erkrankungen leidet, lässt sich anhand dieser Studiendaten nicht bestimmen. Da für die Erkrankungen dieselben Risikofaktoren gelten, ist ein gleichzeitiges Auftreten mehrerer Herz-Kreislauf-Erkrankungen naheliegend. Insofern wäre es nicht korrekt, die einzelnen Prävalenzwerte zu addieren. Zusammenfassend lässt sich für Personen unter 50 Jahren feststellen, dass die Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eindeutig unterhalb der definierten Prävalenzschwelle von 5 % liegt und der Warnhinweis zu Fexofenadin bezüglich Tachykardien und Palpitationen nur einen geringen Teil der Bevölkerung betrifft. Für Personen von 50 bis 59 Jahren ist dies wahrscheinlich ebenfalls gegeben. Für Personen ab 60 Jahren ist der Warnhinweis hingegen relevant, sodass Fexofenadin in dieser Altersgruppe nicht ohne ärztlichen Rat angewendet werden sollte.


Häufige Nebenwirkungen von Fexofenadin, die allerdings in klinischen Studien mit ähnlicher Häufigkeit auftraten wie unter Placebo, waren Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Schwindel. Gelegentlich wurde über Übelkeit berichtet (Fachinformation Telfast® 120 mg, 2022). Definitionsgemäß handelt es sich dabei nicht um schwerwiegende Nebenwirkungen.

Für Fexofenadin werden in der ABDA Datenbank zahlreiche Wechselwirkungen aufgeführt, wovon jedoch nur eine als schwerwiegend eingestuft ist. Dabei handelt es sich um die Kombination mit dem Antidepressivum Melitracen, welches derzeit in keinem deutschen Fertigarzneimittel vorhanden ist und somit

keine Relevanz hat (Lauer-Fischer, 2023). Von den als mittelschwer klassifizierten Wechselwirkungen seien hier nur einige genannt, da sie die Bewertung nicht beeinflussen. Die jeweiligen Nebenwirkungen, die sich aus den Wechselwirkungen ergeben, sind gemäß Kapitel 4.2.1 nicht schwerwiegend, sodass sich die Klassifikation der ABDA mit der hier festgelegten Bewertungssystematik deckt. Zu diesen nicht schwerwiegenden Wechselwirkungen zählt jene mit diversen anticholinergen Wirkstoffen wie Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Minaserin, Mirtazapin, Trazodon, Trimipramin und Venlafaxin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fexofenadin können sich die anticholinergen Effekte verstärken, was sich durch Herzklopfen, Mundtrockenheit, Störungen beim Wasserlassen und Verwirrtheit äußern kann. Des Weiteren besteht eine Wechselwirkung zwischen diversen Antacida und Fexofenadin, bei der es zu einer verminderten Wirksamkeit von Fexofenadin kommen kann (ABDA Datenbank, 2023n). Diese Wechselwirkung wird auch in der Fachinformation benannt. Darüber hinaus gibt die Fachinformation an, dass bei gleichzeitiger Verabreichung von Fexofenadin und Erythromycin oder Ketoconazol ein zwei- bis dreifacher Anstieg des Fexofenadin-Plasmaspiegels beobachtet wurde. Auswirkungen auf das QT-Intervall waren mit diesen Veränderungen allerdings nicht verbunden und die Nebenwirkungsrate war im Vergleich zur alleinigen Gabe der betreffenden Arzneimittel nicht erhöht (Fachinformation Telfast® 120 mg, 2022).

Das Kriterium der vermehrten Resistenzentstehung hat für den Wirkstoff Fexofenadin keine Relevanz, da dieser nicht antiinfektiv wirkt.

**Tabelle 30: Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von Fexofenadin bei allergischer Rhinitis anhand der EU-Switch-Leitlinie**

Kriterium	Teilbewertung	Gesamtbewertung
Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose	● ● ●	 für Personen unter 60 Jahren
Erfahrungsumfang	● ● ●	
Kurze Anwendungsdauer	● ● ●	
Niedrige Toxizität	● ● ●	
Keine problematischen Kontraindikationen	● ● ●	
Keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise	unter 60 Jahren ● ● ● ab 60 Jahren	
Niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen	● ● ●	
Keine problematischen Wechselwirkungen	● ● ●	
Keine vermehrte Resistenzentstehung	● ● ●	

Ein OTC-Switch kann für Fexofenadin zusammenfassend befürwortet werden, jedoch nur für Personen unter 60 Jahren. Bei älteren Patienten trifft der Warnhinweis zu anamnestisch bekannten oder bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf einen zu großen Anteil der Bevölkerung zu.

### Budesonid Nasenspray

Bei Budesonid handelt es sich um ein Glucocorticoid, das sowohl lokal als auch systemisch eingesetzt wird. Es ist stark wirksam mit antiphlogistischer, anti-allergischer, antiödematöser und antiexsudativer Aktivität. Hinsichtlich seiner Affinität zu Glucocorticoid-Rezeptoren ist die spezifische Wirksamkeit 15-mal stärker als die von Prednisolon. Die mineralocorticoide Aktivität ist hingegen nur schwach ausgeprägt. Bei der hier betrachteten intranasalen Anwendung hat Budesonid eine entzündungshemmende Wirkung auf die Nasenschleimhaut. Nach der Applikation diffundiert der Wirkstoff zunächst durch die Zellmembran. Im Zytosol bindet er an ein Rezeptorprotein. Dieser Budesonid-Rezeptor-Komplex gelangt in den Zellkern und induziert die Biosynthese bestimmter Proteine wie Makrocortin. Dieses hemmt die Phospholipase A2, wodurch die Bildung von Entzündungsmediatoren wie Leukotrienen, Prostaglandinen und Thromboxanen vermindert wird. Dieser gesamte Prozess benötigt eine gewisse Zeit, weshalb die Wirkung von Budesonid-Nasenspray zeitverzögert einsetzt. Darüber hinaus blockieren Glucocorticoide wie Budesonid Transkriptionsfaktoren wie das Aktivator-Protein-1 und den nukleären Faktor  $\kappa$ B. Dadurch wird unter anderem die Transkription von Zytokinen unterbunden. Bei Zytokinen handelt es sich um Entzündungsmediatoren (ABDA Datenbank, 2023o).

Der Wirkstoff Budesonid wird bereits lange therapeutisch genutzt. Das erste Budesonid-haltige Arzneimittel, welches das Zulassungsverfahren durchlaufen hat, war Prederid® Salbe. Diese erhielt 1980 die Zulassung. Zwei Jahre später folgte ein Budesonid-Nasenspray unter dem Handelsnamen Pulmicort®. Inzwischen stehen dermale, nasale, pulmonale, orale und rektale Darreichungsformen zur Verfügung (BfArM, 2023b). Der Erfahrungsumfang ist für Budesonid als hoch zu werten.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt je nach Präparat 256 bzw. 400 Mikrogramm. Sie kann entweder durch jeweils zwei Sprühstöße pro Nasenloch am Morgen erreicht werden oder durch jeweils einen Sprühstoß pro Nasenloch morgens und abends. Sobald innerhalb von ein bis zwei Wochen die gewünschte Wirkung eingetreten ist, soll die niedrigste Dosis gewählt werden, bei der der Patient beschwerdefrei bleibt, jedoch nicht mehr als 256 bzw. 400 Mikrogramm täglich. Die Anwendungsdauer von Budesonid Nasenspray lässt sich nicht exakt

numerisch bestimmen. Sie sollte auf den Zeitraum des Allergenkontakts beschränkt werden. Der volle therapeutische Nutzen stellt sich allerdings nur bei regelmäßiger Anwendung ein (Fachinformation Budesonid 1A Pharma®, 2022; Fachinformation Aquacort® 50 Mikrogramm, 2019). Daher ist analog zu Fexofenadin von einer Anwendung über mehrere Wochen bis Monate auszugehen, wenn der Einsatz bei einer saisonalen allergischen Rhinitis erfolgt. Um eine Kurzzeitanwendung im Sinne einer maximal vierwöchigen Anwendung handelt es sich dementsprechend mitunter nicht (G-BA, 2018). Wie bereits erwähnt, zielt das Kriterium der Anwendungsdauer allerdings darauf ab, dass durch ein OTC-Arzneimittel keine Erkrankung maskiert werden soll, die einer ärztlichen Behandlung bedarf (Europäische Kommission, 2006b). Bei einem klaren Zusammenhang zwischen Allergenexposition und allergischem Schnupfen ist dies nicht zu befürchten. Eine Anwendung des Nasensprays über mehrere Monate ist zudem grundsätzlich möglich, da Budesonid auch eine Zulassung bei ganzjähriger allergischer Rhinitis hat. Allerdings sollte die Nasenschleimhaut gemäß Fachinformation im Fall einer kontinuierlichen Langzeitbehandlung regelmäßig untersucht werden. Beispielhaft wird eine Untersuchung alle sechs Monate genannt (Fachinformation Budesonid 1A Pharma®, 2022). Bei verschiedenen cortisonhaltigen Nasensprays, die bereits einen OTC-Switch durchlaufen haben, liegt die in der Fachinformation angegebene maximale Anwendungsdauer mit drei Monaten sogar noch deutlich darunter. Bei einer darüber hinausgehenden Anwendung soll ärztlicher Rat eingeholt werden (Fachinformation Mometason ADGC®, 2023; Fachinformation Otri-Allergie Nasenspray Fluticason, 2020). Eine solche zeitliche Begrenzung wäre im Fall eines OTC-Switches von Budesonid ebenfalls ratsam.

Bezüglich der Toxizität muss unterschieden werden, wie Budesonid appliziert wird. Für die hier relevante intranasale Anwendung wurden keine publizierten LD<sub>50</sub>-Werte identifiziert. Hilfsweise können daher nur die Werte anderer Applikationsarten betrachtet werden. Bei oraler Einnahme wird die LD<sub>50</sub> für Ratten mit 400 mg/kg KG und für Mäuse mit über 800 mg/kg KG angegeben. Bei subkutaner Anwendung wurde laut Wirkstoffdossier eine LD<sub>50</sub> von 20 mg/kg KG ermittelt (ABDA Datenbank, 2023o). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die derzeit verfügbaren verschreibungspflichtigen Budesonid-haltigen Nasensprays maximal 64 Mikrogramm Wirkstoff pro Sprühstoß enthalten (Lauer-Fischer, 2023), ist die letale Dosis hoch und die akute Toxizität entsprechend gering. Hinsichtlich der chronischen Toxizität wurden die inhalative und die orale Anwendung an Hunden und Ratten untersucht. Nach wiederholter oraler Verabreichung wurden unter anderem Blutbildveränderungen wie reduzierte Leukozytenzahlen beobachtet. Darüber hinaus traten eine Regression der

Thymusdrüsen und eine Inaktivitätsatrophie der Nebennieren auf. Zudem fanden sich ein erhöhter Fettgehalt im Myokard und ein erhöhter Glycogengehalt in der Leber (ABDA Datenbank, 2023o). Die Ergebnisse der oralen Anwendung lassen sich nicht unmittelbar auf die intranasale Anwendung übertragen. Bei der Anwendung eines Budesonid-Nasensprays ergibt sich gemäß Fachinformation eine tägliche Maximaldosis von 256 Mikrogramm bzw. 400 Mikrogramm (Fachinformation Budesonid 1A Pharma®, 2022; Fachinformation Aquacort® 50 Mikrogramm, 2019). Für einen 70 kg schweren Erwachsenen entspricht dies einer Dosierung von 0,0037 mg/kg KG, respektive 0,0057 mg/kg KG. Diese Dosis liegt erheblich unter den Dosierungen, die im Tierversuch zur oralen Anwendung eingesetzt wurden (Product Monograph Pulmicort® Turbohaler, 2017). Eine Mutagenität ist für Budesonid anhand der vorhandenen Daten nicht anzunehmen. Diese wurde in sechs unterschiedlichen Testmodellen überprüft. Budesonid zeigte in keinem der Tests mutagene oder klastogene, also zu strukturellen oder zahlenmäßigen Chromosomenveränderungen führende Eigenschaften (ABDA Datenbank, 2023o). Die Kanzerogenität wurde wie die akute Toxizität nur für die orale Anwendung untersucht. In einer entsprechenden Studie wurde eine erhöhte Inzidenz von Gliomen im Gehirn männlicher Ratten gefunden, die allerdings in einer Wiederholungsstudie nicht verifiziert werden konnte. Darüber hinaus traten Leberveränderungen, vornehmlich hepatozelluläre Neoplasmen, auf. Diese fanden sich sowohl in der ersten Kanzerogenitätsstudie als auch in der Wiederholungsstudie für Budesonid und für die Referenzglucocorticoide. Es ist somit anzunehmen, dass es sich um einen Klasseneffekt handelt. Entsprechende Veränderungen wurden beim Menschen bisher nicht beobachtet (Fachinformation Budesonid 1A Pharma®, 2022). Wie bereits erwähnt, beziehen sich die Ergebnisse der Kanzerogenitätsstudien auf die orale Anwendung im Tierversuch. Auch hier ist festzustellen, dass die Dosierung im Tierversuch erheblich höher war als bei der indikationsgerechten Anwendung eines Budesonid-Nasensprays. Bei der intranasalen Anwendung in therapeutischer Dosierung ist eine Kanzerogenität somit unwahrscheinlich, kann jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Glucocorticoide, einschließlich Budesonid, haben bei Tieren teratogene Wirkungen induziert, darunter Gaumenspalten und Skelettmissbildungen. Derartige Wirkungen beim Menschen sind unter therapeutischen Dosen unwahrscheinlich. Ergebnisse aus prospektiven epidemiologischen Studien und aus weltweiten Erfahrungen nach der Markteinführung haben kein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen durch die Anwendung von inhalativ oder intranasal angewendetem Budesonid während der frühen Schwangerschaft ergeben (Fachinformation Budesonid 1A Pharma®, 2022). Auf die Fertilität hatte Budesonid im Tierversuch ebenfalls keine Auswirkung (ABDA Datenbank, 2023o). Insgesamt lässt sich aus den vorhandenen

Daten eine niedrige Toxizität für die intranasale Anwendung annehmen, jedoch ist diese Aussage mit Unsicherheiten behaftet aufgrund der Ergebnisse aus Tierversuchen zur oralen und inhalativen Applikation.

Eine Kontraindikation für die Anwendung von Budesonid-haltigem Nasenspray besteht nur im Fall einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeitsreaktionen sind in der Fachinformation mit einer Häufigkeit von 0,1 % bis unter 1 % angegeben, anaphylaktische Reaktionen mit 0,01% bis unter 0,1 % (Fachinformation Budesonid 1A Pharma®, 2022). Somit ist kein großer Teil der Bevölkerung betroffen.

Im Abschnitt besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind diverse Aspekte aufgeführt. Zunächst wird darauf verwiesen, dass systemische Wirkungen während der Anwendung intranasaler Glucocorticoide auftreten können, vor allem bei hohen Dosen, einer Anwendung über lange Zeiträume, einer zusätzlichen oder vorausgegangenen Corticoid-Therapie und aufgrund individueller Faktoren. Mögliche systemische Effekte umfassen das Cushing-Syndrom, cushingoide Merkmale, eine Unterdrückung der Nebennierenfunktion, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt, Glaukom und seltener eine Reihe von psychischen oder Verhaltensstörungen insbesondere bei Kindern. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten solcher Effekte ist jedoch wesentlich niedriger als bei der oralen Anwendung (Fachinformation Budesonid 1A Pharma®, 2022). Im Fall eines OTC-Switches von intranasalem Budesonid sollte dieser dennoch analog zu den bereits erfolgten Switches glucocorticoidhaltiger Nasensprays auf Erwachsene beschränkt werden. Dosierung und Anwendungsdauer sollten streng nach Fachinformation erfolgen. Wie bereits dargelegt, ist eine Begrenzung der Anwendungsdauer in der Selbstmedikation auf drei Monate sinnvoll. Somit bleibt eine zusätzliche oder vorausgegangene Corticoid-Therapie als konkreter möglicher Risikofaktor für systemische Wirkungen bei intranasaler Anwendung. Für die Einschätzung, ob ein Großteil der Bevölkerung eine zusätzliche oder vorangegangene Corticoid-Therapie erhält, können nur näherungsweise die Daten des WidO verwendet werden, da die zeitliche Komponente nicht abgebildet wird. Darüber hinaus kann insbesondere bei der dermalen Anwendung eine Untererfassung erfolgen, da nicht immer Fertigarzneimittel, sondern zum Teil auch corticoidhaltige Rezepturen verordnet werden. Berücksichtigt wurden die Verordnungszahlen zu den ATC-Codes gemäß Tabelle 31.



Tabelle 31: Verordnungsdaten für Corticoide aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst

ATC-Code	Wirkstoff/Wirkstoffkombination/Wirkstoffgruppe	Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020
A01AC	Stomatologika – Corticosteroide zur oralen Lokalbehandlung	6,24
A07EA	Intestinale Antiphlogistika – Corticosteroide mit lokaler Wirkung	13,28
C05AA	Vasoprotektoren – Corticosteroide	5,86
D07	Corticosteroide, Dermatologische Zubereitungen	354,70
D10AA	Corticosteroide, Kombinationen zur Behandlung der Akne	k. A.
G01B	Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika – Antiinfektiva/Antiseptika in Kombination mit Corticosteroiden	k. A.
H02	Corticosteroide zur systemischen Anwendung	434,51
M01BA	Antiphlogistika/Antirheumatika in Kombination mit Corticosteroiden	k. A.
N02CB	Migränemittel – Corticosteroid-Derivate	k. A.
R03AK06 bis R03AK14	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen – Salmeterol und Fluticason, Formoterol und Budesonid, Formoterol und Beclometason, Formoterol und Mometason, Vilanterol und Fluticasonfuroat, Formoterol und Fluticason, Salmeterol und Budesonid, Salbutamol und Beclometason, Indacaterol und Mometason	416,70
R03AL08	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen – Vilanterol, Umeclidiniumbromid und Fluticasonfuroat	15,84
R03AL09	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen – Formoterol, Glycopyrroniumbromid und Beclometason	19,64
R03AL11	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen – Formoterol, Glycopyrroniumbromid und Budesonid	k. A.
R03AL12	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen – Indacaterol, Glycopyrroniumbromid und Mometason	0,51
R03BA	Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen – Glucocorticoide	136,97
S01BA	Ophthalmika – Corticosteroide, rein	60,92
S01BB	Ophthalmika – Corticosteroide und Mydriatika in Kombination	k. A.

S01BX	Ophthalmika – Corticosteroide, Kombinationen mit anderen Mitteln	k. A.
S01CA	Ophthalmika – Corticosteroide und Antiinfektiva in Kombination	49,53
S01CB	Ophthalmika – Corticosteroide/Antiinfektiva/Mydriatika in Kombination	k. A.
S02B	Otologika – Corticosteroide	1,06
S02C	Otologika – Corticosteroide	7,24
S03B	Ophthalmologische und otologische Zubereitungen – Corticosteroide	k. A.
S03C	Ophthalmologische und otologische Zubereitungen – Corticosteroide und Antiinfektiva in Kombination	0,55

Dabei ist festzustellen, dass im Fertigarzneimittelbereich im Jahr 2020 allein für die systemische Anwendung (H02) über 430 Mio. DDD im Jahr 2020 an Corticosteroiden verordnet wurden. Hinzu kamen inhalative Corticosteroide (R03\*) mit knapp 590 Mio. DDD und Corticosteroide zur dermatologischen Anwendung (D07) mit über 350 Mio. DDD (WIdO, 2021). Der Warnhinweis zum möglichen Auftreten systemischer Wirkungen bei zusätzlicher oder vorausgegangener Corticoid-Therapie ist somit als relevant einzustufen, wenngleich sich aus den Daten nicht sicher ableiten lässt, ob die jeweilige Corticoid-Therapie während oder unmittelbar vor der Heuschnupfen-Saison stattfand.

Ein weiterer Warnhinweis betrifft Infektionen der Nase mit Bakterien oder Pilzen. Beim Vorliegen einer solchen Infektion sollte Budesonid-haltiges Nasenspray nur angewendet werden, wenn zugleich eine antibakterielle bzw. antimykotische Behandlung erfolgt. Da nasale Infektionen meist viral bedingt sind, handelt es sich hierbei nicht um einen Warnhinweis, der einen Großteil der Bevölkerung betrifft. Besondere Vorsicht ist zudem notwendig bei Patienten mit aktiver oder inaktiver Lungentuberkulose und bei Patienten mit Pilz- oder Virusinfektionen der Atemwege. Eine Tuberkulose kommt in Deutschland selten vor. Die Inzidenz lag im Jahr 2021 bei 4,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (RKI, 2023a). Virusinfektionen der Atemwege sind hingegen sehr häufig und betreffen einen Großteil der Bevölkerung. Erwachsene haben im Schnitt jährlich zwei bis drei Episoden von oberen Atemwegsinfektionen, welche in den meisten Fällen viral bedingt sind (Ott SR, 2016). Auch bei Herpes-Infektionen im Mund-, Nasen- und Augenbereich soll Budesonid-Nasenspray keine Anwendung finden. Herpes-simplex-Infektionen am Auge treten vergleichsweise selten auf (McCormick I, James C, Welton NJ et al., 2021). Die Prävalenz oraler Herpes-simplex-Typ-1-Infektionen ist hingegen bei Erwachsenen in Europa mit rund 70 % hoch (James C, Harfouche M, Welton NJ et al., 2020). Meist handelt es sich dabei

um asymptomatische Infektionen (WHO, 2023a). Gemeint sind in der Fachinformation von Budesonid-Nasenspray aller Wahrscheinlichkeit nach jedoch aktive, symptomatische Herpes-Infektionen, bei denen das Virus, welches nach der erstmaligen Ansteckung lebenslang im Körper verbleibt, sich wieder vermehrt und eine zusätzliche Immunsuppression durch ein Glucocorticoid entsprechend unvorteilhaft wäre. Man schätzt, dass eine Infektion bei etwa 20 % bis 40 % der Träger irgendwann zu Lippenherpes führt (IQWiG, 2021b). Daraus ergibt sich rechnerisch, dass etwa 14 % bis 28 % der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens mindestens einmal an einer Herpes-Infektion im Mundbereich leiden. Auch hier muss die zeitliche Komponente mit bedacht werden, sodass sich eine Unsicherheit bei der Aussage ergibt, dass der Warnhinweis für einen Großteil der Bevölkerung relevant ist.

Darüber hinaus sollte Budesonid-Nasenspray nicht bei Patienten mit Nasenbluten angewendet werden. Nasenbluten tritt bei ungefähr 60 % der Bevölkerung mindestens ein Mal im Leben auf. Daraus lässt sich jedoch nicht ableiten, ob das Nasenbluten bei einem Großteil der erwachsenen Bevölkerung im zeitlichen Zusammenhang mit der Heuschnupfen-Saison auftritt oder ob es sich beispielsweise um ein einmaliges Nasenbluten im Kindesalter handelte. Exakte epidemiologische Daten zur Inzidenz des Nasenblutens sind nicht bekannt. In einer retrospektiven Studie wurde eine jährliche Inzidenz von 121 pro 100.000 Einwohner für die Behandlung von Nasenbluten in einer Notfallambulanz in Ostthüringen beschrieben (Weigel K, Volk GF, Müller A et al., 2016). Allerdings sind diese Daten begrenzt verwertbar, da nur ein kleiner Teil der von Nasenbluten Betroffenen medizinische Hilfe in Anspruch nimmt (Beck R, Sorge M, Schneider A et al., 2018). Insgesamt lässt sich aus den vorhandenen Daten nicht schließen, dass der Warnhinweis für einen Großteil der Bevölkerung medizinisch relevant ist, jedoch weist die Aussage eine gewisse Unsicherheit auf. Selbstverständlich sollte ein Cortison-haltiges Nasenspray auch nicht bei Ulzerationen der Nase oder kurz nach einer Nasenoperation bzw. einem Nasentrauma angewendet werden, solange keine vollständige Heilung erfolgt ist. Da es sich hier jedoch um sehr spezielle Situationen handelt, werden diese nicht weiter betrachtet. Ein weiterer Warnhinweis bezieht sich auf die Leberfunktion. Eine schwere Leberfunktionsstörung beeinflusst die Pharmakokinetik einschließlich der Elimination von oral appliziertem Budesonid. Es kommt zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit und einer verminderten Eliminationsrate. Dies ist jedoch für Budesonid-Nasenspray nur von begrenzter klinischer Relevanz (Fachinformation Budesonid 1A Pharma®, 2022). Die Unterschiede zwischen einer oralen und einer intranasalen Anwendung des Glucocorticoids wurden bereits weiter oben dargelegt. Ein weiterer Warnhinweis betrifft die Langzeit-

effekte von Glucocorticoiden bei Kindern, insbesondere die möglichen Wachstumsverzögerungen (Fachinformation Budesonid 1A Pharma®, 2022). Ein OTC-Switch wäre daher analog zu den bereits erfolgten Switches intranasaler Glucocorticoide zwingend auf Erwachsene zu begrenzen.

Insgesamt betrachtet bestehen für Budesonid Warnhinweise, die auf einen Großteil der Bevölkerung zutreffen. Vor allem ist die Tatsache zu nennen, dass bei Virusinfektionen der Atemwege besondere Vorsicht geboten ist. Die Hinweise zur zusätzlichen oder vorausgegangenen Corticoid-Therapie und zu Herpes-Infektionen im Mund-, Nasen- und Augenbereich könnten ebenfalls auf einen relevanten Anteil der Bevölkerung zutreffen, jedoch ergeben sich hierbei Unsicherheiten aufgrund der verfügbaren Daten.


Häufige Nebenwirkungen von Budesonid-Nasenspray sind örtliche Symptome wie Reizung der Nasenschleimhaut, leicht blutiges Sekret und Nasenbluten unmittelbar nach der Anwendung (Fachinformation Budesonid 1A Pharma®, 2022). Diese sind nach der Definition im Kapitel 4.2.1 in der Regel nicht schwerwiegend, wobei dies bei Nasenbluten in seltenen Fällen abweichen kann. Gelegentlich treten Muskelkrämpfe auf, welche ebenfalls nicht als schwerwiegend einzuordnen sind. Als weitere gelegentlich auftretende Nebenwirkung benennt die Fachinformation eine sofortige oder verzögerte Überempfindlichkeit. Darunter werden Urtikaria, Hautausschlag, Juckreiz, Dermatitis und Angioödem summiert (Fachinformation Budesonid 1A Pharma®, 2022). Letzteres kann je nach Lokalisation und Ausprägung schwerwiegend sein (Memon RJ, Tiwari V, 2022). Aufgrund der Tatsache, dass jedoch alle genannten Überempfindlichkeiten zusammen mit einer Häufigkeit von 0,1 % bis unter 1 % angegeben werden, ist nicht anzunehmen, dass ein schwerwiegendes Angioödem für sich allein betrachtet in dieser Häufigkeit auftritt. Insofern kann das Kriterium, dass nur ein niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bestehen darf, als erfüllt angesehen werden.

Budesonid wird in erster Linie über Cytochrom P<sub>450</sub> 3A4 (CYP3A4) metabolisiert (ABDA Datenbank, 2023o). Daraus ergibt sich ein Wechselwirkungspotenzial mit Inhibitoren dieses Enzyms. Durch die gleichzeitige Anwendung solcher Inhibitoren kann nasal angewendetes Budesonid verstärkt systemische Effekte entfalten. Bei Daueranwendung über längere Zeit, mitunter aber auch bereits nach wenigen Wochen, können Symptome des Cushing-Syndroms auftreten. Im Rahmen einer Kurzzeitbehandlung hat dies eine geringe klinische Bedeutung, jedoch wird Budesonid-Nasenspray wie bereits dargelegt durchaus auch länger angewendet. Zu den CYP3A4-Inhibitoren mit Wechselwirkungspotenzial zählen das Immunsuppressivum Ciclosporin, das Antibiotikum Clarithromycin, der in der

HIV-Therapie genutzte Wirkverstärker Cobicistat sowie das Virostatikum Ritonavir, die Antimykotika Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol und Voriconazol sowie die Wirkstoffe Idelalisib und Selpercatinib, welche in der Krebstherapie eingesetzt werden. Die genannten Kombinationen sollten daher vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der Zeitraum zwischen den entsprechenden Therapien so lang wie möglich sein. Eine Reduzierung der Budesonid-Dosis kann ebenfalls in Erwägung gezogen werden (Fachinformation Budesonid 1A Pharma®, 2022; ABDA Datenbank, 2023b). Von den genannten Wirkstoffen wurden im Jahr 2020 allerdings von keinem mehr als 100 Mio. DDD verordnet (WIdO, 2021). Erhöhte Plasmakonzentrationen von Corticosteroiden wurden auch bei Frauen beobachtet, die mit Östrogenen und kontrazeptiven Steroiden behandelt wurden. Jedoch trat dieser Effekt nicht bei Budesonid und gleichzeitiger Einnahme von niedrig dosierten oralen Kombinations-Kontrazeptiva auf (Fachinformation Budesonid 1A Pharma®, 2022). Zusammenfassend lassen sich keine Wechselwirkungen mit häufig angewendeten Wirkstoffen feststellen, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen.

Budesonid ist kein Antiinfektivum. Eine vermehrte Resistenzentstehung wäre für diesen Wirkstoff nicht zu befürchten, wenn er aus der Verschreibungspflicht entlassen würde.

**Tabelle 32: Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von intranasalem Budesonid bei allergischer Rhinitis anhand der EU-Switch-Leitlinie**

Kriterium	Teilbewertung	Gesamtbewertung
Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose	● ● ●	
Erfahrungsumfang	● ● ●	
Kurze Anwendungsdauer	● ● ●	
Niedrige Toxizität	● ● ●	
Keine problematischen Kontraindikationen	● ● ●	
Keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise	● ● ●	
Niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen	● ● ●	
Keine problematischen Wechselwirkungen	● ● ●	
Keine vermehrte Resistenzentstehung	● ● ●	

Trotz bereits erfolgter OTC-Switches im Bereich der intranasalen Glucocorticoide wird für Budesonid eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht nur im Zusammenhang mit einer Begleitforschung für denkbar gehalten. Unsicherheiten bestehen aufgrund der Warnhinweise zu Virusinfektionen der Atemwege und zur zusätzlichen oder vorausgegangenen Corticoid-Therapie.

### 5.2.3 Migräne: Rizatriptan und Ergotamin

Rizatriptan ist zugelassen zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen (Fachinformation Maxalt®, 2021). Ergotamin ist hingegen nur zur Behandlung von Migräneanfällen – insbesondere sehr langen Anfällen – anzuwenden, wenn andere Therapien nicht wirksam oder nicht indiziert sind (Fachinformation Ergo-Kranit® Migräne, 2023). Beide Wirkstoffe sind jedoch bei zwei Sonderformen der Migräne kontraindiziert: der Migräne mit Hirnstammaura (früher: Basilarismigräne) und der hemiplegischen Migräne.

Die klassische Migräne ist gekennzeichnet durch das attackenweise Auftreten heftiger, häufig einseitiger, pulsierend-pochender Kopfschmerzen. Innerhalb einer Attacke oder von Attacke zu Attacke können die Kopfschmerzen die Seite wechseln. Bei etwa einem Drittel der Patienten betreffen die Schmerzen hingegen den gesamten Kopf. Die Intensität eines Migräne-Kopfschmerzes nimmt bei körperlicher Aktivität zu. Häufig werden Migräneattacken von weiteren Symptomen begleitet wie Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80 %), Erbrechen (40 % bis 50 %), Lichtscheu (60 %), Lärmempfindlichkeit (50 %) und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10 %). Eine Attacke dauert in der Regel zwischen vier und 72 Stunden (DGN, DMKG, 2018). Einer Migräneattacke kann eine Aura vorausgehen. Dabei handelt es sich um einen neurologischen Symptomkomplex, der visuelle Störungen wie Flimmerskotome sowie Gefühls- und Sprachstörungen umfassen kann (Dittmann A, 2021). Die Pathogenese der Migräne ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Als gesichert gilt, dass die Beschwerden über den Trigeminusnerv und dessen Gefäßsystem ausgelöst werden. Es gibt zwei hauptsächliche Theorien, wobei die eine die vaskuläre Komponente betont, während die andere die entzündliche Komponente hervorhebt. Die Gefäß-orientierte Theorie geht davon aus, dass über eine Freisetzung verschiedener Mediatoren – darunter das vasoaktive intestinale Polypeptid, die Substanz P, das *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP) und Stickstoffmonoxid – eine Erweiterung intrakranialer extrazerebraler Gefäße bewirkt wird, die zu einer erhöhten Aktivität von Trigeminusneuronen führt, wodurch wiederum afferente C-Fasern stimuliert werden. Letztere sind an der Schmerzwahrnehmung beteiligt. Die Entzündungs-orientierte Theorie nimmt an, dass es durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren zu einer perivaskulären neurogenen Entzündung im Trigeminusbereich kommt (ABDA Datenbank, 2022b).

Die Diagnosestellung erfolgt bei einer Migräne durch Anamnese und einen unauffälligen neurologischen Untersuchungsbefund. Eine zusätzliche Diagnostik, insbesondere eine Bildgebung, ist nur notwendig bei Kopfschmerzen mit ungewöhnlicher Klinik und bei Kopfschmerzen mit anhaltenden neurologischen oder psychopathologischen Auffälligkeiten. Hintergrund ist beispielsweise der Ausschluss einer Subarachnoidalblutung (DGN, DMKG, 2018). Von der klassischen Migräne differenzialdiagnostisch zu unterscheiden sind die Migräne mit Hirnstammaura (früher: Basilarismigräne) und die hemiplegische Migräne. Bei der Migräne mit Hirnstammaura treten mindestens zwei vollständig reversible Hirnstammsymptome auf. Dazu zählen Sprachstörung, Schwindel, Hörminderung, Tinnitus, Doppelsehen, Koordinationsstörung und Störung des Bewusstseins (Hollstein G, 2021b). Die hemiplegische Migräne ist hingegen neben visuellen, sensiblen und sprachlichen Symptomen durch eine Muskelschwäche (Hemiparese) gekennzeichnet (Hollstein G, 2021a). Abzugrenzen von einer Migräne sind zudem andere Kopfschmerzarten wie Spannungskopfschmerzen und Cluster-Kopfschmerzen. Spannungskopfschmerzen äußern sich auf beiden Kopfseiten, sind nicht pulsierend, werden bei körperlicher Aktivität nicht stärker und verursachen keine Übelkeit. Daher ist es bei Spannungskopfschmerzen meist möglich, alltäglichen Aktivitäten weiter nachzugehen. Cluster-Kopfschmerzen sind einseitig im Bereich der Schläfe und um das Auge herum lokalisiert. In der Regel ist immer dieselbe Seite betroffen. Bei Cluster-Kopfschmerzen handelt es sich um die stärksten primären Kopfschmerzen. Sie dauern kürzer an als Migräneattacken und werden durch Bewegung manchmal etwas erträglicher (IQWiG, 2022b). Eine Abgrenzung dieser beiden Kopfschmerzarten von einer Migräne ist angesichts der unterschiedlichen Symptome grundsätzlich möglich. Zu berücksichtigen sind jedoch noch weitere Kopfschmerzarten wie der medikamenteninduzierte Kopfschmerz und Sonderformen der Migräne wie die Basilarismigräne und die hemiplegische Migräne. Ein medikamenteninduzierter Kopfschmerz kann bei übermäßigem Gebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln auftreten. Im Fall von Rizatriptan und Ergotamin spricht man ab zehn Einnahmetagen pro Monat von einem übermäßigen Gebrauch (IQWiG, 2022a). Diese Abgrenzung können Laien prinzipiell vornehmen, offen ist jedoch, ob dies tatsächlich immer erfolgt.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Erstdiagnose einer Migräne durch einen Arzt gestellt werden muss, da eine neurologische Untersuchung notwendig ist. Nur bei darauffolgenden Migräneattacken kommt eine Eigendiagnose durch den Patienten anhand der typischen Symptome in Betracht, sofern die Attacken keine ungewöhnliche, für den Patienten bisher unbekannte Ausprägung auf-

weisen. Bei einer Häufung der Attacken muss auch an einen medikamenten-induzierten Kopfschmerz gedacht werden.

### Rizatriptan

Rizatriptan gehört zur Wirkstoffgruppe der Triptane. Das Grundgerüst entspricht dem von 5-Hydroxytryptamin (5-HT), besser bekannt als Serotonin. Wie alle anderen Triptane auch ist Rizatriptan ein selektiver Agonist an Serotonin-Rezeptoren, genauer den Subtypen 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub>. Diese Rezeptoren vermitteln die Vasokonstriktion von Hirngefäßen und wirken damit der Gefäß-erweiterung, die im Rahmen einer Migräne auftritt, entgegen. Außerdem interagiert Rizatriptan mit dem vaskulären System des Trigeminusnervs und hemmt dabei die Freisetzung von Plasmaproteinen nach Stimulation der Trigeminusnervenzellen. Diese Proteine sind ein Merkmal für die Nervenzell-entzündung und scheinen an der Pathophysiologie der Migräne beteiligt zu sein (ABDA Datenbank, 2022b).

Rizatriptan-haltige Arzneimittel wurden erstmals 1998 in Deutschland zugelassen und weisen dementsprechend bereits eine lange Marktverfügbarkeit und einen hohen Erfahrungsumfang auf (BfArM, 2023b).

Bei einer Migräneattacke werden 10 mg Rizatriptan als Einzeldosis einge-nommen. Die Einnahme einer weiteren Einzeldosis kann frühestens nach zwei Stunden erfolgen, falls die Kopfschmerzen nach dem ersten Ansprechen wieder auftreten. Die Anwendung ist auf maximal zwei Einzeldosen innerhalb von 24 Stunden begrenzt (Fachinformation Maxalt®, 2021). Da Migräneattacken üblicherweise maximal 72 Stunden anhalten und Rizatriptan nur beim akuten Auftreten solcher Attacken anzuwenden ist, kann bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von einer kurzen Anwendungsdauer ausgegangen werden.

Rizatriptan weist eine sehr geringe akute Toxizität auf. Bei Ratten wurde eine LD<sub>50</sub> von 2.227 mg/kg KG ermittelt. Untersuchungen an Mäusen ergaben LD<sub>50</sub>-Werte von 700 bis 1.631 mg/kg KG. Die chronische Toxizität wurde in Studien untersucht, bei denen Hunde ein Jahr lang und Ratten über 14 Wochen orales Rizatriptan erhielten. In der Studie an Hunden war lediglich eine Pupillenerweiterung festzustellen. Bei der Untersuchung an Ratten, welche mit 1 mg/kg KG eine hohe Dosis Rizatriptan erhielten, traten Pupillenerweiterung, beschleunigter Pulsschlag und Rötung auf (Organon, 2021). Die chronische Toxizität ist somit als niedrig einzustufen. Die Ergebnisse aus Tierversuchen zu den reproduktionstoxikologischen Eigenschaften von Rizatriptan weisen ebenfalls nicht auf Risiken hin. Bei Ratten und Kaninchen wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die fetale Entwicklung beobachtet, wenn diese während der frühen und



späten Schwangerschaft ein Vielfaches der humanen therapeutisch verabreichten Dosis erhielten. Gleiches gilt für Ratten und Kaninchen, bei denen lediglich für sehr hohe Rizatriptan-Dosierungen ein leicht vermindertes Körpergewicht beim Nachwuchs beobachtet wurde. Unerwünschte Wirkungen auf die Reproduktion wurden nicht festgestellt. Rizatriptan zeigte keine mutagene Aktivität in diversen Tests, darunter mikrobielle Mutagenitätstests, In-vitro-Tests mit Lungenzellen und Ovarialzellen des chinesischen Hamsters und Ratten-Hepatozyten sowie In-vivo-Tests im Knochenmark von Mäusen. Kanzerogene Effekte traten bei Mäusen und Ratten auch bei sehr hohen Dosierungen nicht auf (Fachinformation Maxalt®, 2021).

Aufgrund seiner gefäßverengenden Wirkung bestehen Kontraindikationen für Rizatriptan im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der Wirkstoff darf nicht bei manifester KHK angewendet werden. Dazu zählen ischämische Herzkrankungen wie Angina pectoris, ein Herzinfarkt in der Vorgeschichte oder eine dokumentierte stumme Ischämie. Die Gegenanzeige gilt auch, wenn lediglich Anzeichen oder Symptome einer ischämischen Herzkrankung oder Prinzmetal-Angina bestehen. Des Weiteren dürfen Patienten mit einem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Krankheitsgeschichte Rizatriptan nicht einnehmen (Fachinformation Maxalt®, 2021). Die altersbezogenen Prävalenzen der manifesten KHK wurden bereits im Kapitel 5.2.2 im Teilabschnitt „Fexofenadin“ dargelegt, ebenso jene des Schlaganfalls. Wie häufig Anzeichen oder Symptome einer ischämischen Herzkrankung auftreten, ohne dass eine KHK diagnostiziert wird, lässt sich nicht klären. Zur Prävalenz einer TIA gibt es wenige aktuelle Daten, da meist nur die Inzidenz angegeben wird, jedoch schätzt eine chinesische Studie die Prävalenz auf 2,27 %. Dabei besteht eine deutliche Altersabhängigkeit. In den Altersgruppen von 60 bis 69 Jahren und über 70 Jahren liegt die Prävalenz der TIA den Angaben zufolge über 5 % (Wang Y, Zhao X, Jiang Y et al., 2015). Weitere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, für die eine Kontraindikation besteht, sind periphere Gefäßerkrankungen. Die Prävalenz einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, welche die häufigste periphere Gefäßerkrankung darstellt, liegt in Ländern mit hohem Einkommen bei 7,37 %. Auch hier zeigt sich eine Altersabhängigkeit. Die definierte Prävalenzschwelle von 5 % wird bereits ab einem Alter von 50 Jahren überschritten (Song P, Rudan D, Zhu Y et al., 2019). Neben diesen verschiedenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen gilt auch ein mäßiger oder schwerer Bluthochdruck oder ein unbehandelter leichter Bluthochdruck als Kontraindikation (Fachinformation Maxalt®, 2021). Wie bereits im Zusammenhang mit der Bewertung von Fexofenadin dargelegt, ist nach den Ergebnissen der Studie GEDA 2014/2015-EHIS fast jeder dritte Erwachsene in Deutschland von einem Bluthochdruck betroffen. Schon bei den 30- bis 45-

Jährigen liegt die Prävalenz oberhalb von 5 % und steigt mit dem Alter weiter an. Bei den Über-65-Jährigen weisen fast zwei Drittel einen Bluthochdruck auf (RKI, 2017). Diese Kontraindikation betrifft somit einen relevanten Anteil der Bevölkerung. Der Vollständigkeit halber sei noch angeführt, dass Rizatriptan auch nicht bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile angewendet werden darf sowie bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung oder schwerer Niereninsuffizienz. Zudem ist die gleichzeitige Verabreichung von Rizatriptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten oder anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptor-Agonisten kontraindiziert (Fachinformation Maxalt®, 2021). Dieser Punkt wird im Rahmen des Kriteriums „Wechselwirkungen“ analysiert.

Vorsichtshalber sollte Rizatriptan nicht ohne vorherige Untersuchung an Patienten verabreicht werden, bei denen wahrscheinlich eine bisher nicht erkannte Herzerkrankung vorliegt sowie an Patienten mit einem Risiko für eine KHK. Dazu zählen nicht nur die bereits im Rahmen der Kontraindikationen erwähnten Patienten mit Bluthochdruck, sondern auch Diabetiker, Raucher und Anwender einer Nikotin-Substitutionstherapie, Männer über 40 Jahren, Frauen nach der Menopause, Patienten mit Schenkelblock und solche mit einer stark positiven Familienanamnese für KHK (Fachinformation Maxalt®, 2021). Allein die Prävalenz eines Diabetes liegt gemäß der Studie GEDA 2014/2015-EHIS bei 7,0 % für Frauen und 8,6 % für Männer. Analog zu den kardiovaskulären Erkrankungen steigt die Prävalenz mit dem Alter. Die Schwelle von 5 % überschreitet sie bereits bei den 45- bis 64-Jährigen, wobei Männer stärker betroffen sind als Frauen (RKI, 2017). Insofern ist es schlüssig, dass die Fachinformation Männer im Alter von über 40 Jahren als gefährdet für eine KHK einstuft. Des Weiteren rauchen nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 18,9 % der Bevölkerung ab 15 Jahren (Destatis, 2023). Auch dieser erhebliche Anteil der Bevölkerung sollte Rizatriptan nicht ohne vorherige ärztliche Untersuchung erhalten. Somit ist festzustellen, dass die Warnhinweise zu Rizatriptan auf einen großen Teil der Bevölkerung zutreffen.

Das Nebenwirkungsspektrum von Rizatriptan ist recht umfangreich, wobei teilweise schwer abzugrenzen ist, ob es sich um Nebenwirkungen des Arzneimittels oder Symptome der Migräne handelt. Als häufige Nebenwirkungen zählt die Fachinformation Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Taubheitsgefühl, Parästhesien, Palpitationen, Kopfschmerzen, verminderte Aufmerksamkeit, Rachenbeschwerden, einen trockenen Mund, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Verdauungsstörungen allgemein, Hitzegefühl mit Hautrötungen (Flush), ein Schweregefühl in bestimmten Körperregionen, Nackenschmerzen, Steifigkeit,

Bauchschmerzen und Schmerzen im Brustkorb auf (Fachinformation Maxalt®, 2021). Diese Nebenwirkungen sind nicht als schwerwiegend einzuordnen. Gelegentlich treten zudem Desorientiertheit, Nervosität, Tremor, Bewegungsstörungen (Ataxie), Synkopen, Geschmacksstörungen, Verschwommensehen, Arrhythmien, Anomalien im Elektrokardiogramm (EKG), Tachykardien, Bluthochdruck, Hitzewallungen, Schwitzen, Durst, Atemnot, Angioödem – zum Beispiel Gesichtsoedem, Schwellung der Zunge und Pharynxödem –, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Verspannungen in bestimmten Körperregionen, Muskelschwäche, Muskelschmerzen und Gesichtsschmerzen auf (Fachinformation Maxalt®, 2021). Als potenziell schwerwiegend sind dabei Arrhythmien, Tachykardien, Atemnot und Angioödeme einzuordnen, insbesondere wenn letztere im Bereich der Zunge und des Pharynx auftreten. Diese gelegentlichen Nebenwirkungen führen nicht zwingend stets zu einer Hospitalisierung. Insgesamt ergeben sich dennoch erhebliche Zweifel an einem niedrigen Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen.

Wird Rizatriptan gleichzeitig mit Ergotamin, Mutterkornalkaloid-Derivaten oder anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptor-Agonisten wie Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan angewendet, kommt es zu einer additiven Wirkung. Das Risiko für eine Vasokonstriktion der Herzkranzgefäße und für eine Blutdruckerhöhung steigt. Die gleichzeitige Anwendung ist daher kontraindiziert (Fachinformation Maxalt®, 2021). Zu den Mutterkornalkaloid-Derivaten, die in deutschen Fertigarzneimitteln vorkommen, zählen Bromocriptin, Cabergolin und Methylergometrin (Lauer-Fischer, 2023). Tabelle 33 gibt die Verordnungsdaten aus dem Jahr 2020 für Mutterkornalkaloide und -Derivate wieder. Die entsprechenden Verordnungsmengen für 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptor-Agonisten finden sich in Tabelle 34 (WIdO, 2021).

**Tabelle 33: Verordnungsdaten für Mutterkornalkaloide und deren Derivate aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst**

<b>ATC-Code</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020</b>
G02AB01	Methylergometrin	k. A.
G02CB01, N04BC01	Bromocriptin	0,00
G02CB03, N04BC06	Cabergolin	1,29
N02CA02	Ergotamin	0,00

**Tabelle 34: Verordnungsdaten für andere Triptane aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst**

<b>ATC-Code</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020</b>
N02CC01	Sumatriptan	18,70
N02CC02	Naratriptan	1,34
N02CC03	Zolmitriptan	4,28
N02CC05	Almotriptan	0,00
N02CC06	Eletriptan	0,00
N02CC07	Frovatriptan	0,00

Mutterkornalkaloide und deren Derivate spielen heutzutage keine nennenswerte Rolle in der Therapie. Triptane werden dagegen deutlich häufiger eingesetzt. Nach den Verordnungsdaten des WidO wurde die Grenze von 100 Mio. DDD im Jahr 2020 für Triptane unterschritten. Aufgrund der bereits zum Teil erfolgten OTC-Switches (vgl. Tabelle 1 im Kapitel 1.1) ist davon auszugehen, dass die tatsächlich angewendete Menge dieser Wirkstoffe höher liegt. Allerdings sind alle Triptane genau wie Rizatriptan nur zur Behandlung einer Migräne zugelassen und weisen denselben Wirkmechanismus auf (Lauer-Fischer, 2023). Insofern käme es bei gleichzeitiger Anwendung von Rizatriptan und einem weiteren Triptan bei genauerer Betrachtung nicht zu einer Wechselwirkung, sondern zu einer Doppelmedikation.

Weitere Wechselwirkungen betreffen Hemmstoffe der Monoaminoxidase (MAO-Hemmer). Rizatriptan wird vorwiegend über das Isoenzym MAO-A metabolisiert. Bei gleichzeitiger Gabe eines selektiven, reversiblen MAO-A-Hemmers waren dementsprechend die Plasmakonzentrationen von Rizatriptan und seinem aktiven Metaboliten erhöht. Ähnliche oder stärkere Effekte sind mit nicht selektiven MAO-Hemmern zu erwarten. Betroffen sind die Wirkstoffe Linezolid, Moclobemid, Rasagilin, Safinamid, Selegilin und Tranylcypromin. Es kann zur Vasokonstriktion der Herzkranzgefäße, einem Blutdruckanstieg und einem Serotonin-Syndrom kommen. Rizatriptan darf während und bis zu zwei Wochen nach einer Therapie mit einem MAO-Hemmer nicht eingenommen werden (ABDA Datenbank, 2023j). In Tabelle 35 sind die Verordnungsdaten für MAO-Hemmer aus dem Jahr 2020 dargestellt (WidO, 2021). Daraus wird ersichtlich, dass die Wirkstoffgruppe der MAO-Hemmer nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Tabelle 35: Verordnungsdaten für MAO-Hemmer aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst

ATC-Code	Bedeutung	Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020
J01XX08	Linezolid	0,13
N04BD01	Selegilin	1,04
N04BD02	Rasagilin	7,35
N04BD03	Safinamid	4,85
N06AF04	Tranylcypromin	3,91
N06AG02	Moclobemid	2,48

In seltenen Fällen kam es in einer Studie bei der gleichzeitigen Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, SSRI) bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (*Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor*, SNRI) zu einem Serotoninsyndrom (Orlova Y, Rizzoli P, Loder E, 2018). Dieses ist gekennzeichnet durch mentale Störungen wie Verwirrtheit, Erregung, Agitiertheit und Unruhe, autonome Störungen wie Schwitzen, Fieber, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Blutdruckanstieg sowie neuromuskuläre Störungen, darunter Hyperreflexie, Krampfanfälle und Tremor. In schweren Fällen kann es zu Koma und Schock kommen, weshalb die Interaktion als schwerwiegend eingestuft wird (ABDA Datenbank, 2023j). Einige besonders häufig eingesetzte SSRI und ihre Verordnungshäufigkeit sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt (WidO, 2021).


Tabelle 36: Verordnungsdaten für Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Sertralin und Venlafaxin aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst

ATC-Code	Wirkstoff	Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020
G04BX18, N06AX21	Duloxetin	104,80
N06AB04	Citalopram	255,97
N06AB06	Sertralin	229,62
N06AB10	Escitalopram	178,17
N06AX16	Venlafaxin	211,28

Tabelle 36 zeigt, dass es sich bei SSRI um Wirkstoffe handelt, für die die definierte Schwelle von 100 Mio. DDD überschritten wird. Die Wechselwirkung wird daher als problematisch erachtet. Es bestehen noch weitere Wechselwirkungen gemäß ABDA-Datenbank, welche jedoch nicht schwerwiegend sind und daher hier nicht weiter ausgeführt werden (ABDA Datenbank, 2023j).

Eine vermehrte Resistenzentstehung spielt für Rizatriptan keine Rolle, da es kein Antiinfektivum ist.

Tabelle 37: Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von Rizatriptan bei Migräne anhand der EU-Switch-Leitlinie

Kriterium	Teilbewertung	Gesamtbewertung
Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose	● ● ●	
Erfahrungsumfang	● ● ●	
Kurze Anwendungsdauer	● ● ●	
Niedrige Toxizität	● ● ●	
Keine problematischen Kontraindikationen	● ● ●	
Keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise	● ● ●	
Niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen	● ● ●	
Keine problematischen Wechselwirkungen	● ● ●	
Keine vermehrte Resistenzentstehung	● ● ●	

Die Kontraindikationen wie periphere Gefäßerkrankung und Bluthochdruck sowie die Warnhinweise unter anderem zu Diabetes und Rauchen sprechen gegen einen OTC-Switch von Rizatriptan. Auch aufgrund des Spektrums der Neben- und Wechselwirkungen empfiehlt es sich, Rizatriptan in der Verschreibungspflicht zu belassen. Hervorzuheben sind gelegentliche Nebenwirkungen wie Arrhythmien, Tachykardien, Atemnot und Angioödeme sowie die Wechselwirkungen mit SSRI und SNRI.

### Ergotamin

Der Wirkstoff Ergotamin, welcher in Form des Tartrats therapeutisch eingesetzt wird, ist ein natürliches Mutterkornalkaloid und weist mehrere Wirkmechanismen auf. An 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren wirkt es als Agonist. Dieser Mechanismus wurde im Zusammenhang mit Rizatriptan bereits genauer erläutert und begründet hauptsächlich die Wirksamkeit bei Migräne. Zusätzlich wirkt Ergotamin als partieller Agonist an  $\alpha$ -Adrenozeptoren und vermittelt darüber überwiegend eine vasokonstriktorische Wirkung auf venöse und arterielle Gefäße sowie eine Uteruskontraktion. Allerdings werden die kontrahierenden Effekte auf Blutgefäße und Uterus vor allem bei niedrigem Ausgangstonus beobachtet. Sofern vor der Behandlung ein stark erhöhter Tonus vorliegt, kann es aufgrund des Partialagonismus zur gegenteiligen Wirkung kommen. Ein dritter Wirkmechanismus von Ergotamin besteht in der Stimulation von Dopamin-Rezeptoren. Dadurch wirkt es laktationshemmend und emetisch (ABDA Datenbank, 2023q).

Diese dopaminergen Wirkungen tragen nicht zur Wirksamkeit bei Migräne bei, sind jedoch für das Nebenwirkungsspektrum von Ergotamin relevant.

Die erste Zulassung für ein Ergotamin-haltiges Arzneimittel wurde 1982 erteilt (BfArM, 2023b). Allerdings wird der Wirkstoff bereits noch länger therapeutisch genutzt. Das Ergotamin-haltige Arzneimittel Ergo-Kranit® war schon 1961 auf dem Markt verfügbar (A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, 2003).

Im Fall einer Migräneattacke wird eine Tablette à 2 mg Ergotamintartrat eingenommen. Sofern die Migräne erneut auftritt, ist nach vier bis sechs Stunden die Einnahme einer weiteren Tablette möglich. Damit ist die Höchstdosis pro Anfall oder Tag erreicht. Die wöchentliche Höchstdosis beträgt drei Tabletten (Fachinformation Ergo-Kranit® Migräne, 2023). Analog zu Rizatriptan kann auch hier bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von einer kurzzeitigen Anwendung ausgegangen werden.

Die akute Toxizität von Ergotamintartrat ist bei peroraler Einnahme gering. Die LD<sub>50</sub> wurde an Mäusen mit 3.200 mg/kg KG und an Ratten mit 1.300 mg/kg KG bestimmt. Bei chronischer Anwendung von Ergotamin an Tieren kam es jedoch zu einer Ischämie charakteristischer Körperteile, darunter des Kamms bei Hähnen, der Ohrränder bei Hunden und des Schwanzes bei Ratten (Fachinformation Ergo-Kranit® Migräne, 2023). In einer retrospektiven Studie an Personen, die wöchentlich mindestens 10 mg Ergotamintartrat über sechs Monate eingenommen hatten, wiesen 47 % Ergotismus-Erscheinungen auf. Es traten sowohl kardiovaskuläre Symptome als auch periphere Neuropathien auf (Hokkanen E, Waltimo O, Kallanranta T, 1978). Die Dosierung überschreitet allerdings deutlich die wöchentliche Maximaldosis von 6 mg Ergotamintartrat. In der Fachinformation findet sich der korrespondierende Hinweis, dass eine Überdosierung und/oder Langzeitanwendung zu Durchblutungsstörungen mit Blutgefäßverengungen bis hin zum Gefäßverschluss und zu Gangrän führen kann. Als Zeichen einer Überdosierung, einer zu langen Anwendung oder Überempfindlichkeit werden Taubheitsgefühle in Fingern und Zehen oder ein Kältegefühl in Händen und Füßen sowie Muskelschmerzen in Armen und Beinen genannt (Fachinformation Ergo-Kranit® Migräne, 2023). Teratogene Effekte sind für Ergotamin aus Tierversuchen nicht bekannt. Hingegen war der Wirkstoff bei Ratten, Mäusen und Kaninchen fetotoxisch. Es kam zu einer erhöhten pränatalen Sterblichkeit und Skelettretardierungen. Ursächlich dafür ist wahrscheinlich die durch die durch Ergotamin ausgelöste Konstriktion der Uterusgefäße, woraus eine verminderte Blutversorgung und damit eine Hypoxie resultiert. Dadurch ergibt sich für Ergotamin eine Kontraindikation während der gesamten Schwangerschaft. Ein mutagenes Potenzial scheint bei klinischer Anwendung

nicht zu bestehen (ABDA Datenbank, 2023q). Insgesamt kann keine ausreichend niedrige Toxizität attestiert werden, da eine Fetotoxizität gegeben ist und bei chronischer Anwendung schwerwiegende Nebenwirkungen möglich sind.

Die Kontraindikationen von Ergotamin decken sich zum Teil mit jenen von Rizatriptan. Es darf nicht eingesetzt werden bei peripheren arteriellen Gefäß-erkrankungen, peripheren Durchblutungsstörungen, zentralen Durchblutungsstörungen, Erkrankungen der Herzkranzgefäße und Bluthochdruck (Fachinformation Ergo-Kranit® Migräne, 2023). Im Rahmen der Analyse der Kontraindikationen von Rizatriptan wurde bereits festgestellt, dass periphere Gefäß-erkrankungen und Bluthochdruck häufig in der Bevölkerung auftreten. Das Kriterium, dass keine relevanten Kontraindikationen vorliegen dürfen, ist somit nicht erfüllt. Es sei im Sinne der Vollständigkeit auch für Ergotamin angeführt, dass das Arzneimittel nicht bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Mutterkornalkaloide oder einen der sonstigen Bestandteile angewendet werden darf sowie bei Patienten mit schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen. Darüber hinaus ist die Anwendung kontraindiziert bei Sepsis, Phäochromozytom, Thyreotoxikose und anamnestisch bekannten medikamenteninduzierten Fibrosen (Fachinformation Ergo-Kranit® Migräne, 2023). Die Sepsis betrifft mit einer jährlichen Inzidenz von 158 Fällen pro 100.000 Einwohner keinen großen Teil der Bevölkerung (Fleischmann-Struzek C, Mikolajetz A, Schwarzkopf D et al., 2018). Auch die Thyreotoxikose ist keine häufige Erkrankung im Sinne des Kapitels 4.2.1 (Bilharz C, 2013). Noch seltener ist ein Phäochromozytom, bei dem es sich um einen Katecholamin-freisetzenden Tumor handelt. Die Prävalenz wird mit rund 0,02 % bis 0,04 % angegeben (Aygün N, Uludag M, 2020). Für medikamenten-induzierte Fibrosen waren keine Angaben zur Prävalenz in der Bevölkerung auffindbar. Die Anwendung von Ergotamin ist des Weiteren ausgeschlossen bei Kindern unter 16 Jahren und Erwachsenen über 65 Jahren. Weitere Kontraindikationen, welche die gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel adressieren, werden im Rahmen des Kriteriums „Wechselwirkungen“ analysiert. Zudem bestehende Kontraindikationen bezüglich besonderer Migräneformen werden an dieser Stelle nicht aufgeführt, da sie bereits im Abschnitt zur Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose berücksichtigt wurden (Fachinformation Ergo-Kranit® Migräne, 2023).

Vorsicht ist geboten bei akuter Porphyrie und bei geringer bis mäßiggradiger Einschränkung der Leberfunktion, insbesondere im Rahmen einer cholestatischen Hepatitis (Fachinformation Ergo-Kranit® Migräne, 2023). Akute Porphyrien treten nur selten auf (Stölzel U, Stauch T, Kubisch I, 2021). Zur Häufigkeit einer eingeschränkten Leberfunktion lassen sich zwar keine exakten



Zahlen benennen, jedoch ist anhand der Prävalenzen verschiedener Lebererkrankungen anzunehmen, dass weniger als 5 % der Bevölkerung an einer Leberfunktionsstörung leiden (Bertogg-Seegers K, Kuntzen T, 2013). Weitere Warnhinweise betreffen die Überdosierung und Langzeitanwendung von Ergotamin und anderen Migränetherapeutika (Fachinformation Ergo-Kranit® Migräne, 2023). Auf diese Aspekte wurde bereits in den Abschnitten zur Eigendiagnose und zur Toxizität eingegangen. Des Weiteren sollen Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Lactase-Mangel das einzige derzeit verfügbare Ergotamin-haltige Arzneimittel – Ergo®-Kranit – aufgrund seines Lactose-Gehalts nicht einnehmen (Fachinformation Ergo-Kranit® Migräne, 2023). Die Lactose-Malabsorption korreliert fast vollständig mit einem Lactase-Mangel, sodass hier Daten zur Lactose-Malabsorption herangezogen werden können. Die Prävalenz einer Lactose-Malabsorption wird für Deutschland in einer Metaanalyse von Storhaug et al. mit 16 % angegeben und betrifft somit einen nicht geringen Anteil der Bevölkerung (Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT, 2017). Die Glucose-Galactose-Malabsorption zählt hingegen zu den *Orphan Diseases*, also sehr seltenen Erkrankungen, die weniger als 5 von 10.000 Einwohnern betreffen (INSERM, 2006). Wäre ein Ergotamin-haltiges Präparat ohne Lactose auf dem Markt verfügbar, was prinzipiell pharmazeutisch-technologisch machbar erscheint, gäbe es keine problematischen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Ergotamin. Aus diesem Grund wird es als gerechtfertigt angesehen, das Kriterium für diesen Wirkstoff mit Grün statt Rot zu bewerten. Andernfalls würde der Wirkstoff allein aufgrund eines potenziell ersetzbaren Hilfsstoffs im derzeit einzigen verfügbaren Fertigarzneimittel eine Herabstufung bei der Teilbewertung zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen erfahren.

Ergotamin verursacht häufig Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöen als Nebenwirkung. Gelegentlich treten Benommenheit, Verwirrtheit, Kopfschmerzen und Krämpfe auf, insbesondere bei Behandlungsbeginn, sowie Muskelschwäche, Muskelschmerzen und Parästhesien in den Extremitäten (Fachinformation Ergo-Kranit® Migräne, 2023). Von schwerwiegenden Nebenwirkungen im Sinne des Kapitels 4.2.1 ist nicht auszugehen. Schwerwiegende Ereignisse treten gemäß Fachinformation bei weniger als 0,1 % der Anwender auf und fließen daher nicht in die Bewertung der Nebenwirkungen ein (Fachinformation Ergo-Kranit® Migräne, 2023).

Das Wechselwirkungsspektrum von Ergotamin ist umfangreich. Die gleichzeitige Anwendung von Mutterkornalkaloid-Derivaten oder anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptor-Agonisten wie Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan,

Sumatriptan und Zolmitriptan ist kontraindiziert, da es zu einer additiven Wirkung kommt. Dementsprechend würde das Risiko für Koronarspasmen und für eine Blutdruckerhöhung steigen (ABDA Datenbank, 2023g). Wie Tabelle 33 zeigt, spielen Mutterkornalkaloid-Derivate keine relevante Rolle mehr in der Therapie. Deutlich häufiger werden hingegen Triptane eingesetzt, wie Tabelle 16 im Kapitel 5.1.4 zu entnehmen ist. Aufgrund der bereits teilweise erfolgten Entlassungen aus der Verschreibungspflicht bei Triptanen (vgl. Tabelle 1 im Kapitel 1.1) liegt die tatsächlich angewendete Menge dieser Wirkstoffe aller Wahrscheinlichkeit nach höher als angegeben. Die Grenze von 100 Mio. DDD wurde allerdings gemäß den Verwaltungsdaten des WidO im Jahr 2020 sehr deutlich unterschritten. Die meisten Interaktionen von Ergotamin ergeben sich daraus, dass es über das Enzym CYP3A4 verstoffwechselt wird. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren kommt es zu einer verstärkten Ergotamin-Wirkung bis hin zum Ergotismus. Zu den CYP3A4-Inhibitoren, deren gleichzeitige Anwendung kontraindiziert ist, zählen HIV-Therapeutika wie Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Letemovir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir und Tipranavir. Auch der Wirkverstärker Cobicistat darf nicht mit Ergotamin kombiniert werden. Des Weiteren sind die Azol-Antimykotika Itraconazol, Ketoconazol, Miconazol, Posaconazol und Voriconazol betroffen. Gleiches gilt für die Makrolid-Antibiotika Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin und Spiramycin (ABDA Datenbank, 2023g). Die Verwaltungsdaten dieser CYP3A4-Inhibitoren sind in Tabelle 38 dargestellt.

**Tabelle 38: Verwaltungsdaten für diverse CYP3A4-Hemmer aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst**

<b>ATC-Code</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020</b>
J05AE08	Atazanavir	0,31
J05AE10	Darunavir	0,98
J05AE07	Fosamprenavir	0,00
J05AE02	Indinavir	k. A.
J05AX18	Letemovir	0,06
J05AR10	Lopinavir plus Ritonavir	0,32
J05AE03	Ritonavir	0,15
J05AE01	Saquinavir	0,00
J05AE09	Tipranavir	0,00
V03AX03	Cobicistat	0,00
J02AC02	Itraconazol	1,92
D01AC08, H02CA03	Ketoconazol	0,00

A01AB09, D01AC02, G01AF04, D01AC52	Miconazol	2,29
J02AC04	Posaconazol	0,34
J02AC03	Voriconazol	0,18
J01FA10, S01AA26	Azithromycin	9,50
J01FA09	Clarithromycin	7,54
D10AF02, D10AF52, J01FA01	Erythromycin	4,67
J01FA06	Roxithromycin	3,31
J01FA02	Spiramycin	0,00

Per Definition werden die aufgeführten CYP3A4-Hemmer nicht häufig eingesetzt.

Des Weiteren ist die gleichzeitige Anwendung von Betablockern kontraindiziert, da das Risiko für periphere Durchblutungsstörungen steigt (ABDA Datenbank, 2023g). Als besonders wichtige Vertreter seien Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol und Propranolol genannt. Deren Verordnungshäufigkeiten weist Tabelle 39 aus.

Tabelle 39: Verordnungsdaten für einige relevante Betablocker aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst


ATC-Code	Wirkstoff	Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020
C07AB03, C07CB23, C07FB03, C07FX18	Atenolol	33,03
C07AB07, C07FB07, C07BB27	Bisoprolol	943,31
C07AG02	Carvedilol	79,73
C07AB02, C07CB22, C07FB02, C07BB22, C07FX05, C07FB22	Metoprolol	895,49
C07AA05, C07DA25	Propranolol	19,62

Daraus wird deutlich erkennbar, dass es sich bei Betablockern um eine häufig eingesetzte Wirkstoffgruppe handelt. Metoprolol und Propranolol finden sogar in der Migräneprophylaxe Anwendung (Lauer-Fischer, 2023). Die Wechselwirkung ist daher insgesamt als kritisch einzuordnen.

Kontraindiziert ist auch die Kombination aus Ergotamin und Ephedrin bzw. Pseudoephedrin. Bei gleichzeitiger Anwendung besteht die Gefahr einer verstärkten Gefäßverengung mit Blutdruckanstieg und peripheren Durchblutungsstörungen (ABDA Datenbank, 2023g). Die beiden Substanzen finden sich in diversen apothekenpflichtigen Erkältungspräparaten wieder (Lauer-Fischer, 2023). Da solche Präparate für Erwachsene keine Kassenleistung sind, haben die Verordnungsdaten des WidO hierfür keine Aussagekraft und auf eine entsprechende Auswertung wird verzichtet. Angesichts der Häufigkeit von Erkältungskrankheiten ist ein umfangreicher Einsatz solcher Erkältungspräparate zumindest nicht auszuschließen, wengleich keine belastbaren Daten vorliegen.

Für Ergotamin spielen vermehrte Resistenzen keine Rolle, da es nicht antiinfektiv wirksam ist.

Tabelle 40: Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von Ergotamin bei Migräne anhand der EU-Switch-Leitlinie

Kriterium	Teilbewertung	Gesamtbewertung
Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose	● ● ●	
Erfahrungsumfang	● ● ●	
Kurze Anwendungsdauer	● ● ●	
Niedrige Toxizität	● ● ●	
Keine problematischen Kontraindikationen	● ● ●	
Keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise	● ● ●	
Niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen	● ● ●	
Keine problematischen Wechselwirkungen	● ● ●	
Keine vermehrte Resistenzenentstehung	● ● ●	

Ein OTC-Switch von Ergotamin kann insgesamt nicht befürwortet werden. Gründe dafür sind die chronische Toxizität, die Fetotoxizität und die Tatsache, dass der Wirkstoff bei peripheren Gefäßerkrankungen und Bluthochdruck nicht angewendet werden darf. Darüber hinaus bestehen schwerwiegende Wechselwirkungen mit Betablockern.

#### 5.2.4 Muskelschmerzen: Methocarbamol und Tizanidin

Der Wirkstoff Methocarbamol ist zur symptomatischen Behandlung schmerzhafter Muskelverspannungen, insbesondere des unteren Rückenbereiches, bei Erwachsenen zugelassen (Fachinformation Ortoton Recordati® 750 mg, 2021). Für Tizanidin in den Stärken 2 mg und 4 mg bestehen hingegen zwei Anwendungsgebiete. Zum einen hat es eine Zulassung bei peripher bedingten schmerzhaften Muskelverspannungen, wenn diese bei statischen und funktionellen Wirbelsäulenbeschwerden auftreten oder nach Operationen, die zum Beispiel wegen eines Bandscheibenvorfalles oder degenerativer Hüftgelenkerkrankungen durchgeführt wurden. Zum anderen ist es zugelassen bei neurogenen Muskelspasmen und Spastizität, die Folge einer Multiplen Sklerose, einer Schädigung des Rückenmarks durch degenerative, entzündliche oder traumatische Prozesse oder einer Schädigung des Gehirns sind. Letztere kann durch Gefäßprozesse, Hirntraumen oder im frühen Kindesalter entstehen (Fachinformation Sirdalud®, 2021). Dieses zweite Anwendungsgebiet ist jedoch für die Bewertung nicht relevant, da die Umfrage des BAH auf Muskelschmerzen abzielte.

Schmerzhafte Muskelverspannungen können durch Überbelastungen und Fehlhaltungen auftreten. Eine Selbsteinschätzung, ob dies zutrifft, erscheint möglich. Allerdings können Muskelschmerzen, fachsprachlich als Myalgien bezeichnet, wie bereits im Kapitel 5.1.5 ausgeführt noch weitere Ursachen als eine Muskelverspannung haben. Dazu gehören unter anderem Verletzungen, Infektionen, Arzneimittel-Nebenwirkungen, das Fibromyalgie-Syndrom, Muskeldystrophien und Myositiden (DGN, 2020). Dies erschwert die Eigendiagnose. Aus pharmazeutischer Perspektive besonders interessant ist, dass Muskelschmerzen auch als Nebenwirkung von Arzneimitteln auftreten können. Dabei ist insbesondere an die Gruppe der Statine zu denken, welche sehr häufig eingesetzt werden. Im Jahr 2020 wurde allein Simvastatin in einer Menge von mehr als einer Milliarde DDD verordnet (WIdO, 2021). Im Fall einer Statin-induzierten Rhabdomyolyse, bei der es aufgrund des Zerfalls von Muskelfasern zu Muskelschmerzen kommt, muss das betreffende Arzneimittel abgesetzt und gegebenenfalls durch ein anderes ersetzt werden (DGN, 2020). Der Einsatz eines Muskelrelaxans wäre nicht zielführend und könnte das notwendige Absetzen des auslösenden Arzneimittels verzögern. Insgesamt ist eine Eigendiagnose von schmerzhaften Muskelverspannungen daher eingeschränkt möglich.

## Methocarbamol

Der genaue Wirkmechanismus von Methocarbamol ist unbekannt. Es wird zu den zentral wirksamen Muskelrelaxantien gezählt. Ein angenommener Mechanismus ist die anticholinerge Hemmung des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems (ARAS) im Mittelhirn, aus der ein verringerter Muskeltonus resultiert. Die anticholinerge Hemmung des ARAS wird auch als indirekte Hemmung der polysynaptischen Reflexleitung im Rückenmark beschrieben. Methocarbamol hat keinen direkten Effekt auf motorische Nervenbahnen, die motorische Endplatte und die Kontraktibilität der Skelettmuskulatur. Bei therapeutischer Dosierung soll der physiologische Tonus nicht beeinträchtigt werden (Fachinformation Ortoton Recordati® 750 mg, 2021; Sibrack J, Hammer R, 2022).

Im Jahr 2005 wurde erstmalig die Zulassung für ein Methocarbamol-haltiges Arzneimittel erteilt. Die Verwendung des Wirkstoffs reicht jedoch noch weiter zurück (BfArM, 2023b). Trotz der langjährigen Erfahrungen gibt es nur wenige qualitativ hochwertige Studien und keine Metaanalysen, die Methocarbamol mit Placebo oder anderen Wirkstoffen zur Behandlung von Muskelverspannungen vergleichen (Sibrack J, Hammer R, 2022). Die Wirkungen müssten insofern noch weiter untersucht werden, obwohl es sich nicht um einen neuen Wirkstoff handelt.

Bei schmerzhaften Muskelverspannungen ist von einer stark variierenden Dauer auszugehen, je nachdem, ob die Überbelastung bzw. Fehlhaltung anhält oder beseitigt werden kann. Eine kurzzeitige Anwendung ist daher nicht unbedingt gegeben. Dies ist dahingehend kritisch, dass die Einnahme von Methocarbamol nicht länger als 30 Tage erfolgen soll (Fachinformation Ortoton Recordati® 750 mg, 2021).

Die akute Toxizität von Methocarbamol ist gering. Für Ratten liegt die orale LD<sub>50</sub> bei 1.320 mg/kg KG (Merck, 2023). Zur chronischen Toxizität und zur Reproduktionstoxizität wurden keine Untersuchungen durchgeführt. Gemäß der britischen Fachinformation (*Summary of Product Characteristics*) wurde jedoch sehr selten über angeborene Anomalien nach einer In-utero-Exposition gegenüber Methocarbamol berichtet (*Summary of Product Characteristics Robaxin-750®*, 2017). Hinweise für ein mutagenes Potential ergaben sich weder in-vitro noch in-vivo. Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden jedoch nicht durchgeführt (Fachinformation Ortoton Recordati® 750 mg, 2021). Insgesamt lässt sich feststellen, dass die vorhandenen Daten aus Tierversuchen zwar für eine niedrige Toxizität sprechen, jedoch äußerst lückenhaft sind. Zudem ist aufgrund von Einzelfallberichten unklar, ob eine Reproduktionstoxizität besteht.

Methocarbamol darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, komatösen oder präkomatösen Zuständen, Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS), Myasthenia gravis und Epilepsieneigung. Nebenwirkungen, die auf eine Überempfindlichkeit hindeuten, wie Juckreiz, Hautausschlag und Urtikaria treten unter Methocarbamol nur selten auf (Fachinformation Ortoton Recordati® 750 mg, 2021). Komatöse und präkomatöse Zustände haben für die Bewertung eines OTC-Switches keine Relevanz, da in einem solchen Zustand keine Selbstmedikation erfolgen würde. Somit bleiben ZNS-Erkrankungen, Myasthenia gravis und Epilepsieneigung als potenziell relevante Gegenanzeigen. Die Myasthenia gravis ist eine sehr seltene Erkrankung, bei der eine belastungsabhängige Muskelschwäche auftritt. Ihre Prävalenz wird auf 0,002 % geschätzt (INSERM, 2014). Für die anderen beiden Kontraindikationen ist zunächst zu klären, was sich dahinter verbirgt. Der Begriff „Epilepsieneigung“ ist nicht klar definiert. Von einer Epilepsie spricht man erst, wenn epileptische Anfälle ohne ersichtlichen Auslöser mehrfach auftreten. Dies ist bei weniger als 1 % der Bevölkerung der Fall. Es gibt jedoch auch Personen, die nur einmal im Leben einen epileptischen Anfall mit erkennbarem Auslöser haben, beispielsweise einen Fieberkrampf. Rechnet man diese Personen und jene mit einer Epilepsie zusammen, ist etwa jeder Zehnte betroffen (IQWiG, 2023). Ob ein solcher einmaliger Anfall, der auch als Gelegenheitsanfall bezeichnet wird, jedoch bereits als „Epilepsieneigung“ eingeordnet werden muss, ist fraglich. Davon ausgehend, dass ein Gelegenheitsanfall keine „Epilepsieneigung“ begründet, ist diese Kontraindikation nicht problematisch. Zusätzlich werden allerdings allgemein ZNS-Erkrankungen als Gegenanzeige aufgeführt. Eine vollständige Auflistung aller ZNS-Erkrankungen ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich. Einige Beispiele neben der Epilepsie sind Enzephalitiden und Meningitiden, Chorea Huntington, Morbus Alzheimer und weitere Demenzen, sowie Morbus Parkinson und Multiple Sklerose. Auch bei der Migräne ist inzwischen davon auszugehen, dass es sich um eine ZNS-Erkrankung handelt (Menculini G, Chipi E, Paolini Paoletti F et al., 2021; Panerai AE, 2013; Auffenberg E, Hedrich UB, Barbieri R et al., 2021). Allein die Prävalenz der Migräne beträgt bei Frauen 20 % und bei Männern 8 % (DGN, DMKG, 2018). Insofern betreffen die Kontraindikationen von Methocarbamol einen Großteil der Bevölkerung.

Der Wirkstoff sollte bei eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion nur mit Vorsicht eingesetzt werden (Fachinformation Ortoton Recordati® 750 mg, 2021). Wie bereits für Fexofenadin und Ergotamin dargelegt, ist keine Prävalenz von jeweils mehr als 5 % anzunehmen. Des Weiteren besteht ein Warnhinweis zur Beeinflussung von Laboruntersuchungen, welcher jedoch für die hiesige

Bewertung keine Relevanz hat. Auf den zudem vorhandenen Hinweis zu Lactose im Originalpräparat wird nicht eingegangen, da lactosefreie Generika zur Verfügung stehen (Lauer-Fischer, 2023; Fachinformation Ortoton Recordati® 750 mg, 2021).

Die Fachinformation zu Methocarbamol listet keine sehr häufigen, häufigen und gelegentlichen Nebenwirkungen auf. Für ein umfassenderes Bild seien die Nebenwirkungen erwähnt, deren Häufigkeit nicht bekannt ist. Dazu zählen Somnolenz, Müdigkeit, Koordinationsstörung, Hypoästhesie und Parästhesie sowie Übelkeit und Durchfall (Fachinformation Ortoton Recordati® 750 mg, 2021). Diese können als nicht schwerwiegend eingeordnet werden.

Die Wirkung von Anticholinergika, zu denen diverse Neuroleptika zählen, aber auch Antihistaminika wie Dimenhydrinat und Doxylamin, kann durch Methocarbamol verstärkt werden. Mögliche Symptome sind Herzklopfen, Mundtrockenheit, Störungen beim Wasserlassen und Verwirrtheit. Wird während einer Behandlung mit Methocarbamol Alkohol konsumiert, kann es zu Konzentrationsstörungen, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl und Sedierung kommen. Diese Interaktionen sind gemäß ABDA-Datenbank und den Kriterien des Kapitels 4.2.1 nicht schwerwiegend (ABDA Datenbank, 2023k). Die Fachinformation weist zudem darauf hin, dass Methocarbamol die Wirkung von Pyridostigminbromid abschwächen kann. Eine gleichzeitige Anwendung muss unterbleiben (Fachinformation Ortoton Recordati® 750 mg, 2021). Pyridostigminbromid ist mit rund 8 Mio. verordneten DDD im Jahr 2020 jedoch kein häufig eingesetzter Wirkstoff (WiDO, 2021). Des Weiteren ist bei der Kombination mit zentralwirksamen Arzneimitteln, beispielsweise Barbituraten, Opioiden und Appetitzüglern, eine wechselseitige Wirkungsverstärkung möglich. Zum Ausmaß der Wirkungsverstärkung und sich daraus ergebenden unerwünschten Effekten werden keine Angaben gemacht (Fachinformation Ortoton Recordati® 750 mg, 2021). Für die Wirkstoffe aus der Gruppe der Barbiturate sind die Verordnungshäufigkeiten in Tabelle 41 ausgeführt, für jene aus der Gruppe der Opioide in Tabelle 42. Zu Appetitzüglern liegen keine Verordnungsdaten vor, da diese nach § 34 SGB V keine Leistung der GKV sind.

**Tabelle 41: Verordnungsdaten für Barbiturate aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst**

<b>ATC-Code</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020</b>
N03AA02	Phenobarbital	3,67
N03AA03	Primidon	3,95




**Tabelle 42: Verordnungsdaten für Opioide aus dem Jahr 2020 gemäß PharMaAnalyst**

<b>ATC-Code</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Verordnete Menge in Mio. DDD im Jahr 2020</b>
N02AA01, N07BC09	Morphin	16,72
N02AA03	Hydromorphon	37,04
N02AA05, N02AA55	Oxycodon, Oxycodon in Kombination	39,20
N02AA08, R05DA14	Dihydrocodein	2,62
N02AB02	Pethidin	0,00
N02AB03	Fentanyl	52,74
N02AC03	Piritramid	0,11
N02AE01, N07BC01, N07BC21	Buprenorphin, Buprenorphin in Kombination	22,32
N02AF02	Nalbuphin	k. A.
N02AJ05, N02AJ06, N02AJ09, R05DA04	Codein, Codein in Wirkstoff-Kombinationen	6,24
N02AJ13, N02AX02	Tramadol, Tramadol in Kombination	58,66
N02AX05	Meptazinol	k. A.
N02AX06	Tapentadol	16,32
N02AX51	Tilidin in Kombination	181,51

Barbiturate werden heutzutage nur noch selten eingesetzt. Die Grenze von 100 Mio. DDD wird jedoch für Opioide überschritten (WIdO, 2021). Da die Fachinformation aus der Wechselwirkung – anders als bei Pyridostigmin – keine Kontraindikation ableitet, liegt zwar die Annahme nahe, dass sie nicht schwerwiegend sei, jedoch kann dies nicht sicher ausgeschlossen werden. Opioide können bei Überdosierung zu einer Atemdepression führen (Fachinformation Morphin VIER PS Pharma® 100 mg retard, 2023). Ob dieses Risiko im Falle eine Kombination mit Methocarbamol auch besteht, bleibt anhand der Fachinformation unklar. Da eine Atemdepression potenziell lebensbedrohlich ist, erscheint eine Einstufung mindestens als Gelb für das Kriterium der Wechselwirkungen gerechtfertigt.

Methocarbamol zählt nicht zu den Antiinfektiva, sodass keine vermehrte Resistenzentstehung zu befürchten ist.

Tabelle 43: Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von Methocarbamol bei Muskelschmerzen anhand der EU-Switch-Leitlinie

Kriterium	Teilbewertung	Gesamtbewertung
Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose	● ● ●	
Erfahrungsumfang	● ● ●	
Kurze Anwendungsdauer	● ● ●	
Niedrige Toxizität	● ● ●	
Keine problematischen Kontraindikationen	● ● ●	
Keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise	● ● ●	
Niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen	● ● ●	
Keine problematischen Wechselwirkungen	● ● ●	
Keine vermehrte Resistenzentstehung	● ● ●	

Zusammenfassend kann ein OTC-Switch von Methocarbamol nicht befürwortet werden. Sowohl zur Wirkweise und Wirksamkeit als auch zur Toxizität fehlen Daten. Des Weiteren ist bei Muskelverspannungen nicht auszuschließen, dass der Wirkstoff länger als die maximal vorgesehenen 30 Tage angewendet wird. Außerdem ist das Spektrum der Kontraindikationen und Wechselwirkungen (potenziell) problematisch.

### Tizanidin

Der Wirkstoff Tizanidin ist ein zentral wirksames Muskelrelaxans. An prä-synaptischen, adrenergen  $\alpha_2$ -Rezeptoren im Rückenmark wirkt Tizanidin als Agonist und hemmt dadurch die Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren, durch welche die N-Methyl-D-aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren) stimuliert würden. Da diese Stimulation unterbleibt, verringert sich der spastische Muskeltonus. Auf die neuromuskuläre Reizübertragung hat Tizanidin hingegen keinen Einfluss (ABDA Datenbank, 2021d).

Die Zulassung für Tizanidin wurde erstmalig 1985 erteilt (BfArM, 2023b). Von einem hohen Erfahrungsumfang kann daher ausgegangen werden.

Bei schmerzhaften Muskelverspannungen ist analog zu Methocarbamol auch für Tizanidin von einer stark variierenden Dauer der Einnahme auszugehen, je nachdem, wie lange die schmerzhaften Muskelverspannungen anhalten. Dies steht wieder im direkten Zusammenhang damit, ob die zugrunde liegende Ursache, in der Regel eine Überbelastung bzw. Fehlhaltung, anhält oder beseitigt

werden kann. Eine kurzzeitige Anwendung ist daher nicht unbedingt gegeben. Eine längerfristige Einnahme ist dahingehend problematisch, dass bei plötzlichem Absetzen des Wirkstoffs nach einer Einnahme über einen langen Zeitraum und/oder in hohen Tagesdosen und/oder gleichzeitig mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln eine Rebound-Hypertonie, also ein Bluthochdruck als Absetzeffekt, und Tachykardie beobachtet wurden. Daher muss die Dosis beim Absetzen langsam reduziert werden. In Extremfällen kann die Rebound-Hypertonie zu einem Schlaganfall führen (Fachinformation Sirdalud®, 2021).

Tizanidin weist eine geringe akute Toxizität auf. Bei Mäusen und Ratten wurde eine LD<sub>50</sub> von über 200 mg/kg KG für die perorale Einnahme ermittelt. Im Versuch an Kaninchen lag sie über 90 mg/kg KG. Anzeichen einer Überdosierung waren erst nach Einzeldosen über 40 mg/kg KG zu beobachten. Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an Hunden über ein Jahr und an Ratten über zwei Jahre durchgeführt. Die perorale Tizanidin-Dosis, bei der kein Effekt zu sehen war (*No Observed Effect Level*, NOEL), lag bei Hunden bei täglich 0,45 mg/kg KG und bei Ratten bei täglich 1 mg/kg KG. Erst bei darüber hinausgehenden Dosen traten bei Hunden EKG-Veränderungen im Sinne einer Verlängerung des QT-Intervalls auf und bei Ratten zeigten sich Retinadegenerationen und Hornhauttrübungen. Zudem war in mehreren Toxizitätsstudien unter höheren Dosen ein leichter Anstieg der Lebertransaminasen im Serum zu verzeichnen. Tizanidin hatte im Tierversuch keine reproduktionstoxische Wirkung. Erst bei Dosen, die bereits für die Muttertiere toxisch waren, ließ sich eine erhöhte prä- und perinatale Mortalität feststellen. Bei einer Dosis von 3 mg/kg KG täglich, welche bereits deutlich über dem NOEL liegt, waren hingegen keine Auswirkungen auf die Entwicklung zu beobachten. Die Fertilität war ebenfalls nur bei sehr hohen Dosierungen beeinträchtigt. Eine Dosis von 10 mg/kg KG täglich bei männlichen Ratten und 3 mg/kg KG täglich bei weiblichen Ratten hatte hingegen keine Auswirkungen auf die Fertilität. Hinweise auf eine mutagene Wirkung bestehen für Tizanidin nicht. Zudem wurde in zwei Langzeitstudien an Mäusen und Ratten das kanzerogene Potenzial untersucht. Bei peroralen Dosen von bis zu 9 mg/kg KG täglich an Ratten und bis zu 16 mg/kg KG täglich an Mäusen waren keine therapiebedingten neoplastischen oder prä-neoplastischen Pathologien zu beobachten (ABDA Datenbank, 2021d). Insgesamt ist festzustellen, dass Tizanidin eine niedrige Toxizität aufweist.

Arzneimittel mit Tizanidin sind kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff selbst oder einen der sonstigen Bestandteile. Solche Überempfindlichkeitsreaktionen finden sich in der Fachinformation jedoch nicht als häufiges Ereignis. Des Weiteren darf Tizanidin nicht bei stark eingeschränkter Leber-

funktion angewendet werden (Fachinformation Sirdalud®, 2021). Im Zusammenhang mit Fexofenadin und Ergotamin wurde bereits dargelegt, dass keine Prävalenz von mehr als 5 % anzunehmen ist. Eine weitere Gegenanzeige betrifft die gleichzeitige Einnahme bestimmter anderer Wirkstoffe (Fachinformation Sirdalud®, 2021). Darauf wird im Rahmen der Wechselwirkungsanalyse eingegangen.

Auf die Interaktionen von Tizanidin weist die Fachinformation auch unter Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen hin. Des Weiteren wird vor dem Auftreten einer Hypotonie unter Behandlung mit Tizanidin gewarnt. Da es sich um eine mögliche Nebenwirkung handelt, wird diese im entsprechenden Abschnitt genauer betrachtet. Vorsicht ist zudem geboten bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Insuffizienz und Koronarinsuffizienz. In dem Fall sind in regelmäßigen Abständen EKG-Untersuchungen durchzuführen, welche bei einer Selbstmedikation nicht gewährleistet wären (Fachinformation Sirdalud®, 2021). Eine Kreislaufinsuffizienz kann verschiedene Ursachen haben. Sie kann durch einen Volumenmangel bedingt sein, der beispielsweise bei Traumata, Operationen und Blutungen oder Flüssigkeitsverlust über den Gastrointestinaltrakt auftritt, aber auch durch Anaphylaxie oder Sepsis (Baumert J-H, 2017). Falls ein derart bedingter Volumenmangel auftritt, ist davon auszugehen, dass sich der betroffene Patient in medizinischer Behandlung befindet. Eine Ausnahme könnte ein akuter Magen-Darm-Infekt sein. Exakte Zahlen zur Häufigkeit lassen sich dafür nicht bestimmen. Wie oft parallel zu einem solchen Infekt eine wirksame Einnahme von Tizanidin erfolgen würde, ist fraglich und kann hier nicht abschließend geklärt werden. Relevanter erscheint eine kardiogen bedingte Kreislaufinsuffizienz. Diese kann beispielsweise durch eine Herzinsuffizienz oder eine kardiale Ischämie auftreten (Baumert J-H, 2017). Hier ergibt sich eine gewisse Überschneidung zur Koronarinsuffizienz, welche häufig durch eine koronare Herzkrankheit bedingt ist. Die Herzinsuffizienz betrifft etwa 1 % bis 2 % der Bevölkerung und weist eine Altersabhängigkeit auf. Während die Prävalenz bei den Unter-55-Jährigen unter einem Prozent liegt, sind mehr als 10 % der Über-70-Jährigen davon betroffen (Deichl AS, Edelmann F, 2021). Die Prävalenz der KHK ist ebenfalls stark altersabhängig. Im Alter von 50 bis 59 Jahren beträgt sie noch 4,4 %, im Alter von 60 bis 69 Jahren bereits 15,1 % (RKI, 2017). Für weitere Details wird auf die Ausführungen zu Fexofenadin verwiesen. Die Anwendung von Tizanidin sollte zudem bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung, die mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 25 ml/min einhergeht, in reduzierter Dosis erfolgen (Fachinformation Sirdalud®, 2021). Ein Großteil der Bevölkerung ist von diesem Hinweis jedoch nicht betroffen (Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C et al., 2016). Ein weiterer Warnhinweis gilt Patienten mit

Myasthenia gravis. Bei ihnen soll Tizanidin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung des Arztes angewendet werden (Fachinformation Sirdalud®, 2021). Wie bereits im Zusammenhang mit Methocarbamol ausgeführt, tritt die Erkrankung selten auf. Im Fall des Vorliegens einer Epilepsie darf Tizanidin verordnet werden, sofern der Patient optimal auf eine anti-krampflösende Therapie eingestellt ist (Fachinformation Sirdalud®, 2021). Auch hierzu wird auf die Methocarbamol-Bewertung verwiesen und festgestellt, dass die Prävalenz der Epilepsie weniger als 5 % der beträgt. Des Weiteren sollen Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder völligem Lactase-Mangel die beiden einzigen derzeit verfügbare Tizanidin-haltigen Arzneimittel – Sirdalud und Tizanidin Teva® – aufgrund des Lactose-Gehalts nicht einnehmen (Lauer-Fischer, 2023; Fachinformation Sirdalud®, 2021). Die Prävalenz der Lactose-Malabsorption korreliert fast vollständig mit einem Lactase-Mangel und wird für Deutschland in einer Metaanalyse von Storhaug et al. mit 16 % angegeben (Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT, 2017). Allerdings ist unklar, wie viele der Betroffenen einen völligen Lactase-Mangel aufweisen, also keinerlei Lactase-Restaktivität. Die Glucose-Galactose-Malabsorption zählt hingegen zu den *Orphan Diseases*, also sehr seltenen Erkrankungen, die weniger als 5 von 10.000 Einwohnern betreffen (INSERM, 2006). In der Gesamtschau ist zu erkennen, dass für Personen ab 60 Jahren eindeutig relevante Warnhinweise bestehen.

Sehr häufige Nebenwirkungen von Tizanidin sind Somnolenz, Schwindel, Fatigue, Mundtrockenheit, Muskelschwäche und Magen-Darm-Störungen wie Appetitlosigkeit und Erbrechen. Zudem treten häufig Schlaflosigkeit bzw. Schlafstörungen, Bradykardie, Hypotonie, Übelkeit und ein vorübergehender Anstieg der Transaminasen auf. Bei der Hypotonie wurden auch schwere Erscheinungsformen wie Bewusstlosigkeit und Kreislaufkollaps beobachtet. Gegen ein häufiges Auftreten dieser spricht allerdings, dass Synkopen, also Ohnmachtsanfälle, mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ angegeben werden (Fachinformation Sirdalud®, 2021). Insgesamt ist davon auszugehen, dass unter Tizanidin nur selten schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten.

Tizanidin weist sehr viele Wechselwirkungen auf, weshalb hier nur eine Auswahl erläutert wird. Die Metabolisierung des Wirkstoffs erfolgt hauptsächlich über Cytochrom P<sub>450</sub> 1A2 (CYP1A2) (ABDA Datenbank, 2021d). Dementsprechend ist die gleichzeitige Anwendung von starken Inhibitoren dieses Enzyms kontraindiziert, da es zu Symptomen einer Überdosierung kommen kann wie z. B. einer Verlängerung des QT-Intervalls. Betroffen sind die Wirkstoffe Ciprofloxacin und Fluvoxamin (ABDA Datenbank, 2023l). Beide wurden jedoch mit rund 14,3 Mio.

DDD bzw. 1,9 Mio. DDD im Jahr 2020 nicht häufig verordnet (WIdO, 2021). Auch für andere CYP1A2-Inhibitoren wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen. Dazu gehören Norfloxacin, Cimetidin, Ticlopidin und die Antiarrhythmika Amiodaron, Mexiletin und Propafenon. Des Weiteren sollen orale Kontrazeptiva mit Ethinylestradiol nicht gleichzeitig gegeben werden (ABDA Datenbank, 2023I). Da Kontrazeptiva nur bis zum vollendeten 22. Lebensjahr eine GKV-Leistung sind, kann nicht bestimmt werden, wie häufig deren Einsatz ist. Es ist jedoch von einer weiten Verbreitung auszugehen, da Ethinylestradiol in zahlreichen Kontrazeptiva enthalten ist und die „Pille“ zu den meistgenutzten Verhütungsmethoden zählt (Lauer-Fischer, 2023; BZgA, 2019). Die Wechselwirkung ist insofern problematisch. Umgekehrt kann die gleichzeitige Gabe von Tizanidin und CYP1A2-Induktoren zu einer Senkung der Tizanidin-Blutspiegel und einem reduzierten therapeutischen Effekt von Tizanidin führen (ABDA Datenbank, 2023I). Dies ist jedoch nicht als schwerwiegend einzuordnen. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Tizanidin und anderen Arzneistoffen, welche die QT-Zeit verlängern können, ist das Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardien erhöht. Meist enden diese spontan, doch sie können auch in Kammerflimmern und Herzstillstand mit potenziell letalem Ausgang übergehen (ABDA Datenbank, 2023I). Zu diesen Wirkstoffen gehört das mit rund 178 Mio. DDD im Jahr 2020 sehr häufig angewendete Escitalopram (WIdO, 2021). Es bestehen folglich problematische Wechselwirkungen für Tizanidin.

Das Kriterium der vermehrten Entstehung von Resistenzen ist für das Muskelrelaxans Tizanidin nicht relevant, da es keine antiinfektive Wirkung aufweist.

Tabelle 44: Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von Tizanidin bei Muskelschmerzen anhand der EU-Switch-Leitlinie

Kriterium	Teilbewertung	Gesamtbewertung
Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose		
Erfahrungsumfang		
Kurze Anwendungsdauer		
Niedrige Toxizität		
Keine problematischen Kontraindikationen		
Keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise	(unter 60 Jahren)  (ab 60 Jahren)	
Niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen		
Keine problematischen Wechselwirkungen		
Keine vermehrte Resistenzentstehung		

Für Tizanidin wird ein Verbleiben in der Verschreibungspflicht empfohlen. Hauptgründe dafür sind die möglichen Gefahren bei einer längeren Anwendung und die zahlreichen Wechselwirkungen, unter anderem mit Ethinylestradiol und Escitalopram.

### **5.2.5 Sodbrennen: Lansoprazol und Cimetidin**

Lansoprazol ist unter anderem zur Behandlung der GERD zugelassen (Fachinformation Agopton® 15 mg/30 mg Kapseln, 2023). Leitsymptom dieser Erkrankung ist das Sodbrennen (Koop H, Fuchs KH, Labenz J et al., 2014). Die Lansoprazol-Fachinformation benennt Sodbrennen jedoch nicht explizit als zugelassenes Anwendungsgebiet. Dennoch wird eine Bewertung für diesen Wirkstoff vorgenommen, da auch beispielsweise Pantoprazol in der verschreibungspflichtigen Variante keine ausdrückliche Zulassung bei Sodbrennen hat, sondern bei GERD. Die apothekenpflichtige Variante ist hingegen zur kurzzeitigen Behandlung von Refluxsymptomen (z.B. Sodbrennen, saures Aufstoßen) bei Erwachsenen zugelassen (Lauer-Fischer, 2023). Das hier zu bewertende Lansoprazol darf darüber hinaus zur Behandlung und Prophylaxe der Refluxösophagitis (Entzündung der Speiseröhre im Rahmen einer GERD) eingesetzt werden. Weitere zugelassene Anwendungsgebiete sind die Behandlung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, die Eradikation von *Helicobacter pylori* in Kombination mit einer Antibiotika-Therapie bei *Helicobacter-pylori*-bedingten Geschwüren, die Behandlung und Prophylaxe von NSAR-assoziierten gutartigen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren bei einer Langzeittherapie mit NSAR und die Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms (Fachinformation Agopton® 15 mg/30 mg Kapseln, 2023). Diese spielen hier jedoch keine Rolle, da sich die Umfrage des BAH explizit auf Arzneimittel gegen Sodbrennen bezog. Cimetidin ist ebenfalls für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen, jedoch hängen diese von der Stärke des jeweiligen Präparates ab. Die 800 mg-Dosierung ist ausschließlich bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, Rezidivgeschwüren nach Operationen und Zollinger-Ellison-Syndrom zugelassen. Für Cimetidin 200 mg und 400 mg besteht zudem eine Zulassung zur Rezidivprophylaxe von Zwölffingerdarmgeschwüren und zur Prophylaxe des Säure-Aspirationssyndroms, dem sogenannten Mendelson-Syndrom. Des Weiteren dürfen diese beiden Dosierungen eingesetzt werden, um eine intravenös begonnene Cimetidin-Therapie zur Prophylaxe stressbedingter Schleimhautläsionen im oberen Magen-Darm-Trakt und zur begleitenden Therapie bei Blutungen aus Erosionen oder Geschwüren im Magen und/oder Zwölffingerdarm oral fortzusetzen. Ebenfalls zugelassen ist die Anwendung bei einer peptischen Refluxösophagitis (Fachinformation Cimetidin acis®, 2020). Auffällig ist im Gegensatz zu Lanso-

prazol das Fehlen einer Zulassung bei GERD ohne Ösophagitis. Dennoch wird die Anwendung von H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten, zu denen Cimetidin zählt, in der Leitlinie zur GERD als Therapieoption aufgeführt, wenn ein endoskopischer Normalbefund vorliegt (Koop H, Fuchs KH, Labenz J et al., 2014). Dieses Phänomen findet sich auch bei Ranitidin, welches bereits teilweise aus der Verschreibungspflicht entlassen wurde. Während die verschreibungspflichtigen Ranitidin-Präparate keine explizite Zulassung bei GERD aufwiesen, lautet das Anwendungsgebiet der nicht verschreibungspflichtigen Präparate ausschließlich „Sodbrennen“ (Lauer-Fischer, 2023). Derzeit ruhen die Zulassungen für Ranitidin, was jedoch auf Verunreinigungen zurückzuführen ist (BfArM, 2022c). Daher erfolgt die Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von Cimetidin, der nur die Anwendung bei Sodbrennen betrifft.

Unter Sodbrennen versteht man das brennende Gefühl, das vom Oberbauch oder aus der Region hinter dem Brustbein nach oben zum Hals strahlt. Dieses entsteht, wenn Säure aus dem Magen in die Speiseröhre aufsteigt. Der Übergang zwischen Speiseröhre und Magen ist normalerweise geschlossen und öffnet sich nur, wenn mit Speichel vermischte Nahrung angelangt. Wird der Magen jedoch beispielsweise durch eine üppige Mahlzeit stark gedehnt, kann sich der Verschluss am Mageneingang vorübergehend lockern. Mitunter ist auch kein Grund erkennbar, warum sich der Verschluss öffnet. Der aufsteigende Magensaft reizt die Schleimhaut der Speiseröhre und vermittelt so das als Sodbrennen bekannte Gefühl. Ein gelegentliches Sodbrennen betrifft viele Menschen und hat gewöhnlich keine weiteren Folgen (IQWiG, 2021d). Die Symptome sind auch für einen Laien gut erkennbar, insbesondere wenn ein zeitlicher Zusammenhang zum Essen besteht. Problematisch wird es jedoch, wenn sehr häufiges oder starkes Sodbrennen auftritt, da zum Beispiel eine GERD vorliegen kann. Wirkt der Magensaft länger auf die Schleimhaut der Speiseröhre ein, kann diese sich entzünden (Refluxösophagitis) und langfristig verändern. Diese Veränderungen werden als Barrett-Ösophagus bezeichnet und gehen mit einem erhöhten Risiko für Speiseröhrenkrebs einher (IQWiG, 2021d). Zudem muss bei langanhaltendem Sodbrennen und Schmerzen im Oberbauch auch an die Möglichkeit eines Magengeschwürs oder eines bösartigen Magentumors gedacht werden (Fachinformation Agopton® 15 mg/30 mg Kapseln, 2023). Bei häufigem oder langanhaltendem Sodbrennen sollte daher keine Selbstmedikation erfolgen, sondern ein Arzt aufgesucht werden. Ob ein Sodbrennen häufig auftritt, ist für einen Patienten prinzipiell selbst erkennbar. Insgesamt kann die Eigendiagnose bei Sodbrennen insofern gut gestellt werden. Vielmehr ist die Dauer und Häufigkeit der Anwendung eines Mittels gegen Sodbrennen ein kritischer Aspekt,



der gesondert bewertet wird und hinsichtlich der Abgrenzbarkeit der Eigen-  
diagnose nicht zu einer Herabstufung führen kann.

### Lansoprazol

Die Bildung der Magensäure erfolgt in den Belegzellen des Magens und wird durch die Bindung von Histamin, Gastrin und Acetylcholin an die entsprechenden Rezeptoren der Belegzelle stimuliert. Eine Schlüsselrolle bei der Säurebildung spielt die sogenannte Protonenpumpe. Bei dieser Pumpe handelt es sich um eine  $H^+/K^+$ -ATPase, die Kalium-Ionen gegen Wasserstoff-Ionen (Protonen) austauscht. Protonen werden in das Magenlumen hineingepumpt und bilden dort mit Chlorid-Ionen Salzsäure. Diese Protonenpumpe ist der Angriffspunkt für die Wirkstoffgruppe der Protonenpumpeninhibitoren (PPI), zu denen Lansoprazol zählt. Nach der Einnahme wird Lansoprazol zunächst im Darm resorbiert und gelangt dann über den systemischen Kreislauf zu den Belegzellen. Die Substanz wirkt folglich nicht lokal im Lumen des Magens. Erst in den Belegzellen wird Lansoprazol in seine aktive Form umgewandelt. Lansoprazol selbst ist dementsprechend ein Prodrug. Der aktive Metabolit hemmt schließlich irreversibel die Protonenpumpe. Dadurch wird die Salzsäure-Sekretion fast vollständig unterdrückt. Daraus resultiert der breite Einsatz bei peptischen Erkrankungen, also Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts, an deren Entstehung Säure beteiligt ist. Eine Regeneration der Protonenpumpe ist nur durch Neubildung möglich, so dass die Wirkung von PPI über ein bis drei Tage anhält (ABDA Datenbank, 2023s).

Das erste Lansoprazol-haltige Arzneimittel erhielt im Juni 1993 die Zulassung (BfArM, 2023b). Es bestehen dementsprechend umfangreiche Erfahrungen mit diesem Wirkstoff.

Die Anwendungsdauer von Lansoprazol kann bei Sodbrennen unterschiedlich ausfallen. Bei einem sporadisch auftretenden Sodbrennen ist von einer Einnahme an einem bis wenigen aufeinanderfolgenden Tagen auszugehen. Hier ist allerdings fraglich, inwieweit der Einsatz eines PPI erforderlich und sinnvoll ist, da die volle Wirkung eines PPI erst nach mehrtägiger Einnahme eintreten kann. Dies lässt sich durch die regelmäßige Neubildung der Protonenpumpe erklären (Ahmed A, Clarke JO, 2022). Tritt ein Sodbrennen hingegen sehr häufig auf, besteht die Möglichkeit, dass Patienten sich für eine längerfristige Einnahme des Wirkstoffs entscheiden und eine ärztliche Abklärung unterbleibt. Zwar ist Lansoprazol zur Langzeitanwendung zugelassen, jedoch ist diese in der Selbstmedikation aus den oben genannten Gründen nicht wünschenswert. Für jene PPI, die bereits einem teilweise OTC-Switch unterlagen (vgl. Kapitel 5.1.6),

wurde dementsprechend in der AMVV die Entlassung aus der Verschreibungspflicht auf eine maximale Anwendungsdauer von zwei bzw. vier Wochen begrenzt. Eine längere Anwendung ohne ärztlichen Rat wäre auch für Lansoprazol nicht zu befürworten. Inwieweit dem durch eine Begrenzung der Packungsgröße rezeptfreier Arzneimittel begegnet werden kann, lässt sich hier nicht abschließend klären.

Die akute Toxizität von Lansoprazol ist sehr gering. Die orale LD<sub>50</sub> lag bei Mäusen und bei Ratten über 5.000 mg/kg KG. Bei chronischer Anwendung zeigten sich bei hohen Dosen unerwünschte Effekte. Eine Dosis von mehr als 5 mg/kg KG täglich über zwölf Monate führte zu einem reversiblen Anstieg des Magengewichts bei Ratten (ABDA Datenbank, 2023s). Auf eine Darstellung der Wirkungen, die bei einer Dosis von 50 mg/kg KG eintraten, wird verzichtet, da diese äußerst hoch ist im Vergleich zur humanen therapeutischen Dosis. Zwar können Dosierungen ohne Kenntnis der resultierenden Blutspiegel nicht ohne Weiteres gleichgesetzt werden, da die Resorption bei Menschen und Tieren unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann, allerdings beträgt die Tagesdosis bei Erwachsenen mit GERD 30 mg Lansoprazol, was für eine 60 kg schwere Person 0,5 mg/kg KG entspricht und somit um den Faktor 100 niedriger ist als die erwähnte Lansoprazol-Dosis im Tierversuch. In Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine teratogene oder embryotoxische Wirkung von Lansoprazol. Wurde der Wirkstoff in der Peri- und Postnatalperiode verabreicht, hatte dies keine Auswirkungen auf die Geburt. Nur in hohen Dosen traten Wachstumsretardierungen der Jungtiere auf. Die Fertilität wurde in den Studien nicht beeinflusst. Die Ergebnisse aus verschiedenen Mutagenitätsstudien weisen auf kein mutagenes Risiko beim Menschen hin. Langzeituntersuchungen an Mäusen zeigten außerdem keinen onkogenen Effekt. An Ratten wurden zwar bei hohen Dosierungen (15-50 mg/kg KG täglich) Hyperplasien der Leydig-Zellen bzw. eine Entwicklung von Leydig-Zelltumoren gesehen, allerdings sind Hodentumore bei älteren Ratten ein häufiger Befund, der auch nach der Gabe von anderen Medikamenten beobachtet wurde. Weder an Mäusen noch an Hunden traten solche Effekte auf, sodass die Befunde an Ratten hier nicht auf den Menschen übertragen werden können. In klinischen Studien durchgeführte Hormonbestimmungen unter Therapie mit Lansoprazol erbrachten darüber hinaus keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Testosteron-, LH- und FSH-Spiegel (ABDA Datenbank, 2023s). Insgesamt ist daher für Lansoprazol von einer niedrigen Toxizität auszugehen.

Die einzige absolute Kontraindikation für die Anwendung von Lansoprazol ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestand-

teile. Gemäß Fachinformation sind Nebenwirkungen wie Urtikaria, Juckreiz und Hautausschlag, die auf eine Überempfindlichkeit hindeuten, häufig (Fachinformation Agopton® 15 mg/30 mg Kapseln, 2023). Dies bedeutet, dass sie mehr als 1 % und weniger als 10 % der Anwender betreffen. Laut Memiş et al. treten Hautentzündungen, Urtikaria, Juckreiz, Haarausfall und trockene Haut bei 0,5 % bis 1,5 % der Patienten auf (Memiş D, Sahin S, Karaçayir Y et al., 2007). Daher ist davon auszugehen, dass eine Überempfindlichkeit keinen Großteil der Bevölkerung betrifft.

Die bestehenden Warnhinweise zu Lansoprazol beziehen sich überwiegend auf die Anwendungsdauer sowie mögliche Neben- und Wechselwirkungen, welche an dieser Stelle nicht betrachtet werden. Dazu gehört der Hinweis auf einen Magnesiummangel und Vitamin-B12-Mangel, das Frakturrisiko, bakterielle gastrointestinale Infektionen und gastrointestinale Störungen. Gleiches gilt für die Wechselwirkung mit HIV-Proteaseinhibitoren. Darüber hinaus kann Lansoprazol Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore beeinflussen. Der Wirkstoff sollte daher mindestens fünf Tage vor einer solchen Untersuchung abgesetzt werden (Fachinformation Agopton® 15 mg/30 mg Kapseln, 2023). Da diese Tumore nur selten vorkommen, ist nicht davon auszugehen, dass der Hinweis einen Großteil der Bevölkerung betrifft (Digimed Verlag GmbH, 2023). Des Weiteren sollte bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung Lansoprazol nur mit Vorsicht angewendet werden (Fachinformation Agopton® 15 mg/30 mg Kapseln, 2023). Wie bereits für Fexofenadin und Ergotamin dargelegt, ist keine Prävalenz von jeweils mehr als 5 % anzunehmen. Alle derzeit verfügbaren Lansoprazol-Präparate enthalten zudem Saccharose, die auch als Haushaltszucker bekannt ist. Die Präparate sollten von Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel nicht eingenommen werden (Fachinformation Agopton® 15 mg/30 mg Kapseln, 2023). Die Betroffenheit in der Bevölkerung ist jedoch gering.

Häufige Nebenwirkungen unter Lansoprazol sind Müdigkeit, Kopfschmerzen und Schwindel, diverse gastrointestinale Symptome, gutartige Drüsenpolypen an einem bestimmten Teil des Magens (Fundus), ein trockener Mund oder Hals, ein Anstieg der Leberenzymwerte und die bereits genannten kutanen Symptome Urtikaria, Juckreiz und Hautausschlag. Zu den gelegentlichen Nebenwirkungen zählen Eosinophilie, Depression, Arthralgie, Myalgie und eine Fraktur von Hüfte, Handgelenk oder Wirbelsäule. Unter diesen Ereignissen sind Hüft- und Wirbelsäulenfrakturen ohne Zweifel als schwerwiegend einzuordnen. Die Erhöhung des Frakturrisikos betrifft insbesondere die Behandlung in hohen


Dosierungen und über längere Zeit, überwiegend bei älteren Patienten oder beim Bestehen bekannter Risikofaktoren. Ein erhöhtes Frakturrisiko tritt daher bei einer Kurzzeitanwendung wahrscheinlich nicht häufig auf, kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden. Einige Nebenwirkungen, die weniger als 0,1 % der Anwender betreffen oder deren Häufigkeit nicht bekannt ist, da sie erst nach der Marktzulassung außerhalb von Studien aufgetreten sind, seien an dieser Stelle ebenfalls erwähnt, da auf sie in der Fachinformation im Abschnitt Warnhinweise gesondert eingegangen wird. In seltenen Fällen wurde unter PPI über schweren Magnesiummangel bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, in den meisten Fällen für ein Jahr, damit behandelt wurden. Schwerwiegende Erscheinungsformen eines Magnesiummangels umfassen Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmien. Der Mangel kann zudem zu verringerten Calcium- und/oder Kalium-Spiegeln führen. Wie jedes säurereduzierende Arzneimittel kann Lansoprazol außerdem zu einer reduzierten Aufnahme von Vitamin B12 führen. Des Weiteren kann es unter PPI zu einer Vermehrung der normalerweise im Gastrointestinaltrakt lebenden Bakterien kommen. Sehr selten wurde unter Lansoprazol über das Auftreten einer Kolitis berichtet. Darüber hinaus sind PPI in sehr seltenen Fällen mit einem subakuten kutanen Lupus erythematodes assoziiert. Bei Läsionen, die insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen auftreten und von einer Arthralgie begleitet sind, sollte der Patient umgehend einen Arzt aufsuchen (Fachinformation Agopton® 15 mg/30 mg Kapseln, 2023). In der Gesamtschau ergibt sich wahrscheinlich ein niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bei einer kurzzeitigen Einnahme von Lansoprazol, jedoch ist die Aussage mit Unsicherheiten hinsichtlich des Frakturrisikos behaftet.

Für Lansoprazol bestehen zahlreiche Wechselwirkungen, sodass nur eine Auswahl dargestellt wird. Der Wirkstoff darf nicht gleichzeitig mit Clozapin angewendet werden, da ein erhöhtes Risiko für Agranulozytosen besteht (ABDA Datenbank, 2023a). Mit 16,8 Mio. DDD zählte das Neuroleptikum jedoch im Jahr 2020 nicht zu den häufig eingesetzten Wirkstoffen (WIdO, 2021). Ebenfalls kontraindiziert ist die gleichzeitige Anwendung von Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung. Durch den erhöhten pH-Wert im Magen löst sich der magensaftresistente Überzug des Methylphenidats vorzeitig auf und die gesamte Dosis kann vorzeitig freigesetzt werden, sodass Überdosierungserscheinungen von Methylphenidat zu befürchten sind (ABDA Datenbank, 2023a). Insgesamt wurden im Jahr 2020 rund 55,8 Mio. DDD dieses Wirkstoffs – retardiert und nicht retardiert – verordnet (WIdO, 2021). Die Schwelle von 100 Mio. DDD ist somit für Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung unterschritten, auch wenn deren Anteil am Gesamtverordnungsvolumen von Methyl-

phenidat nicht ermittelt werden kann. Das HIV-Therapeutikum Rilpivirin (0,14 Mio. DDD) darf ebenfalls nicht mit Lansoprazol kombiniert werden, da seine Löslichkeit abhängig vom pH-Wert des Magens ist. Wird der pH-Wert durch einen PPI erhöht, wird Rilpivirin vermindert absorbiert und seine virustatische Wirksamkeit beeinträchtigt. Dies gilt auch für die HIV-Proteasehemmer Atazanavir (0,31 Mio. DDD) und Nelfinavir (keine Angabe). Ihre Bioverfügbarkeit ist bei gleichzeitiger Anwendung von Lansoprazol signifikant reduziert (ABDA Datenbank, 2023a; WIdO, 2021). Darüber hinaus ist die Interaktion mit Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon und Warfarin schwerwiegend. Wahrscheinlich beruht die Interaktion auf einer Hemmung des Metabolismus der Vitamin-K-Antagonisten. Zusätzlich kann eine veränderte Absorption auf Grund des erhöhten pH-Wertes im Magen auftreten. Es kommt zu einer verstärkten Gerinnungshemmung und damit einer erhöhten Blutungsneigung (ABDA Datenbank, 2023a). Allein von Phenprocoumon wurden im Jahr 2020 knapp 188 Mio. DDD verordnet, sodass diese Interaktion problematisch ist (WIdO, 2021). Schwerwiegend ist auch die Wechselwirkung mit Digitalisglykosiden wie Digoxin und  $\beta$ -Acetyldigoxin, für welche jedoch die Schwelle von 100 Mio. DDD unterschritten wird (WIdO, 2021). Die Digoxin-Wirkungen können bei gleichzeitiger Anwendung eines PPI verstärkt werden. Mögliche Folgen sind unter anderem Herzrhythmusstörungen, gastrointestinale Störungen und neurotoxische Symptome wie Kopfschmerzen und Gelbgrünsehen (ABDA Datenbank, 2023a). Eine weitere schwerwiegende Interaktion besteht für Tacrolimus. Die gleichzeitige Gabe von Lansoprazol erhöht die Plasmakonzentration des Immunsuppressivums um bis zu 81 %. Mögliche Folgen sind QT-Zeit-Verlängerungen, verstärkte Leber- und Nierentoxizität, Neurotoxizität, Blutdruckanstieg und Hyperglykämien (ABDA Datenbank, 2023a). Jedoch wurden im Jahr 2020 deutlich weniger als 100 Mio. DDD dieses Wirkstoffs verordnet (WIdO, 2021). Des Weiteren besteht eine Wechselwirkung für die gleichzeitige Gabe von hochdosiertem MTX. Der Serumspiegel von MTX und/oder seinem Metaboliten kann erhöht sein und zu Toxizitäten führen (ABDA Datenbank, 2023a). Mit rund 83 Mio. verordneten DDD im Jahr 2020 ist die definierte Schwelle von 100 Mio. DDD jedoch unterschritten (WIdO, 2021). Zudem bleibt offen, ob die jeweiligen Patienten eine hoch- oder niedrigdosierte MTX-Therapie erhalten haben. Zusammenfassend kristallisiert sich die schwerwiegende Wechselwirkung mit Phenprocoumon als problematischer Aspekt heraus.

Lansoprazol besitzt nach In-vitro-Studien eine pH-abhängige antibakterielle Wirkung gegen *Helicobacter pylori*. Allerdings ist dieser Effekt klinisch unbedeutend (Fachinformation Agopton® 15 mg/30 mg Kapseln, 2023). Von einer vermehrten Resistenzentstehung ist daher im Fall eines OTC-Switches nicht auszugehen.

Tabelle 45: Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von Lansoprazol bei Sodbrennen anhand der EU-Switch-Leitlinie

Kriterium	Teilbewertung	Gesamtbewertung
Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose	● ● ●	
Erfahrungsumfang	● ● ●	
Kurze Anwendungsdauer	● ● ●	
Niedrige Toxizität	● ● ●	
Keine problematischen Kontraindikationen	● ● ●	
Keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise	● ● ●	
Niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen	● ● ●	
Keine problematischen Wechselwirkungen	● ● ●	
Keine vermehrte Resistenzentstehung	● ● ●	

Ein OTC-Switch von Lansoprazol ist denkbar, wenn dieser mit einer Begrenzung der Anwendungsdauer und einer Begleitforschung einhergeht. Kritischster Punkt ist die schwerwiegende Wechselwirkung mit Phenprocoumon. Es wäre daher zu prüfen, ob die gleichzeitige Anwendung unterbleibt oder ob Blutungsereignisse zunehmen. Darüber hinaus sollten Daten zum Frakturrisiko bei Kurzzeitanwendung gesammelt werden.

### Cimetidin

Wie bereits im Zusammenhang mit Lansoprazol beschrieben, spielen die Belegzellen der Magenschleimhaut eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Magensäure. An diesen Belegzellen befinden sich unter anderem Histamin-Rezeptoren vom Typ H<sub>2</sub>. Die Bindung von Histamin an diesen Rezeptor ist mit dafür verantwortlich, dass die Säurebildung stimuliert wird. Durch Cimetidin wird der H<sub>2</sub>-Rezeptor kompetitiv blockiert und somit die Salzsäureproduktion verringert. Da allerdings nur die Histamin-vermittelte Säurebildung gehemmt wird und nicht die Gastrin- und Acetylcholin-vermittelte Produktion, ist der Effekt schwächer als bei PPI (ABDA Datenbank, 2021b; Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA et al., 2013).

Cimetidin war der erste verfügbare H<sub>2</sub>-Blocker (ABDA Datenbank, 2021b). Bereits 1981 wurde erstmalig die Zulassung für ein Arzneimittel mit Cimetidin erteilt. Der Wirkstoff war jedoch auch schon vorher auf dem Markt, als Arzneimittel noch keiner Zulassung bedurften (BfArM, 2023b). Es handelt sich daher um einen Wirkstoff mit hohem Erfahrungsumfang.

Analog zu Lansoprazol kann auch bei Cimetidin die Anwendungsdauer variieren. Ein sporadisch auftretendes Sodbrennen wird als unkritisch erachtet, da von einer Einnahme des Wirkstoffs an einem bis wenigen aufeinanderfolgenden Tagen auszugehen ist. Bei häufigem Sodbrennen besteht hingegen das Risiko, dass Patienten sich für eine längerfristige Einnahme entscheiden, ohne dass eine ärztliche Abklärung erfolgt. Grundsätzlich ist Cimetidin für eine Langzeiteinnahme zugelassen, jedoch sollte diese aus den bereits beschriebenen Gründen nicht in der Selbstmedikation erfolgen. Eine Begrenzung der Anwendungsdauer auf 14 Tage, wie sie in der AMVV für Famotidin und Ranitidin umgesetzt wurde, wäre bei einer etwaigen Entlassung von Cimetidin aus der Verschreibungspflicht zu befürworten. Inwieweit durch diese Begrenzung eine Langzeitanwendung in der Selbstmedikation verhindert werden kann, lässt sich allerdings nicht sicher beurteilen.

Cimetidin weist eine niedrige akute Toxizität auf. Die LD<sub>50</sub> lag bei Ratten oberhalb von 5.000 mg/kg KG und bei Hamstern oberhalb von 4.000 mg/kg KG für die orale Einnahme. An Mäusen wurden 2.550 mg/kg KG als orale LD<sub>50</sub> ermittelt (MSD, 2023). In Studien zur chronischen Toxizität erhielten Ratten und Hunde über bis zu zwölf Monate täglich oral Cimetidin. Nach sehr hohen Dosen zeigte sich eine schwache antiandrogene Wirkung, die nach Absetzen des Wirkstoffs reversibel war. Berichte über eine reduzierte Libido bzw. Impotenz beim Mann im Zusammenhang mit Cimetidin liegen auch für den Menschen vor. Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen mit Cimetidin-Dosen von bis zu 950 mg/kg KG ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential. In einigen Studien an Tieren trat jedoch eine Störung der sexuellen Ausreifung männlicher Nachkommen auf, wobei deren Entwicklung und Fertilität nicht beeinflusst wurde. Eine mutagene Wirkung ist für den Wirkstoff aufgrund der durchgeführten Prüfungen nicht anzunehmen. Zudem ergaben sich in Langzeituntersuchungen an verschiedenen Tierspezies keine Hinweise auf ein Tumorerzeugendes Potenzial (ABDA Datenbank, 2021b). Für die kurzzeitige Einnahme bei Sodbrennen ist insgesamt eine niedrige Toxizität anzunehmen.

Kinder und Jugendliche im Wachstumsalter dürfen Cimetidin in der 200 mg-Dosierung und der 400 mg-Dosierung nur nach strengster Indikationsstellung einnehmen. Die 800 mg-Dosierung ist für sie grundsätzlich nicht geeignet (Fach-

information Cimetidin acis<sup>®</sup>, 2020). Ein OTC-Switch ist für diese Altersgruppe daher keine Option. Generell als Kontraindikation zu berücksichtigen ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeitsreaktionen zählen jedoch zu den sehr seltenen Nebenwirkungen von Cimetidin. Darüber hinaus wird im Abschnitt „Gegenanzeigen“ noch ein Hinweis zur Nierenfunktion aufgeführt (Fachinformation Cimetidin acis<sup>®</sup>, 2020).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis zu reduzieren (Fachinformation Cimetidin acis<sup>®</sup>, 2020). Im Zusammenhang mit Fexofenadin und Ergotamin wurde bereits ausgeführt, dass keine Prävalenz von mehr als 5 % anzunehmen ist. Andere problematische Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bestehen nicht.

Häufige Nebenwirkungen bestehen gemäß Fachinformation für Cimetidin nicht. Als gelegentliche Nebenwirkung wird Hautausschlag benannt, der „manchmal schwerer Natur ist“ (Fachinformation Cimetidin acis<sup>®</sup>, 2020). Jedoch werden schwerwiegende Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom und das Lyell-Syndrom nicht aufgeführt. Sehr wahrscheinlich betreffen schwerwiegende Nebenwirkungen unter Cimetidin daher einen geringen Teil der Bevölkerung.


Aufgrund der zahlreichen Wechselwirkungen von Cimetidin wird nur eine Auswahl dargestellt. Analog zu Lansoprazol darf es nicht gleichzeitig mit Clozapin angewendet werden, da ein erhöhtes Risiko für Agranulozytosen besteht (ABDA Datenbank, 2023c). Das Neuroleptikum zählt jedoch nicht zu den häufig eingesetzten Wirkstoffen, da die Schwelle von 100 Mio. DDD im Jahr 2020 unterschritten war (WIdO, 2021). Kontraindiziert ist zudem die gleichzeitige Anwendung von Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung, da Überdosierungserscheinungen von Methylphenidat zu befürchten sind (ABDA Datenbank, 2023c). Der Mechanismus wurde bereits im Zusammenhang mit Lansoprazol erläutert. Auch bei Methylphenidat handelt es sich definitionsgemäß um keinen häufig eingesetzten Wirkstoff. Anders sieht es für die schwerwiegende Wechselwirkung mit Citalopram und Escitalopram aus. Der oxidative Metabolismus dieser beiden Wirkstoffe wird durch das Enzym CYP2C19 katalysiert. Cimetidin ist ein mäßiger CYP2C19-Inhibitor, der in einer Dosierung von zwei Mal täglich 400 mg die Bioverfügbarkeit von Escitalopram um etwa 70 % erhöht. Verstärkte Nebenwirkungen wie eine Verlängerung des QT-Intervalls, Ermüdung, Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Serotonin-Syndrom und ventrikuläre Tachykardien sind möglich (ABDA Datenbank, 2023c). Im Jahr 2020 wurden rund 256 Mio. DDD Citalopram verordnet. Hinzu kamen rund 178 Mio. DDD Escitalopram (WIdO, 2021). Die Interaktion ist daher als kritisch einzustufen. Gleiches gilt für



das orale Antidiabetikum Metformin. Durch Cimetidin wird der organische Kationen-Transporter OCT2 gehemmt, welcher an der Ausscheidung von Metformin beteiligt ist. Es kommt zu einer verstärkten Metformin-Wirkung, die zu Hypoglykämie und Laktatazidose führen kann (ABDA Datenbank, 2023c). Metformin-Monopräparate wurden im Jahr 2020 mit knapp 681 Mio. DDD äußerst häufig verordnet (WIdO, 2021). Hinzu kommt noch Metformin in Kombinationspräparaten. Des Weiteren ist die Interaktion mit Dextromethorphan problematisch. Der Wirkstoff wird über das Enzym CYP2D6 abgebaut, welches durch Cimetidin gehemmt wird. Verstärkte Nebenwirkungen von Dextromethorphan wie Schlaflosigkeit und Atemdepression sowie das Auftreten eines Serotonin-Syndroms sind möglich (ABDA Datenbank, 2023c). Eine Analyse von Verordnungsdaten ist für den Wirkstoff nicht zielführend, da er ausschließlich in nicht verschreibungspflichtigen Präparaten zu finden ist. Diese Präparate sind bei Erkältungskrankheiten bzw. Reizhusten zugelassen, sodass eine häufige Anwendung anzunehmen ist (Lauer-Fischer, 2023).

Es handelt sich bei Cimetidin nicht um ein Antiinfektivum, sodass keine erhöhte Resistenzentstehung bei der Entlassung des Wirkstoffs aus der Verschreibungspflicht zu befürchten wäre.

Tabelle 46: Bewertung eines potenziellen OTC-Switches von Cimetidin bei Sodbrennen anhand der EU-Switch-Leitlinie

Kriterium	Teilbewertung	Gesamtbewertung
Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose	● ● ●	
Erfahrungsumfang	● ● ●	
Kurze Anwendungsdauer	● ● ●	
Niedrige Toxizität	● ● ●	
Keine problematischen Kontraindikationen	● ● ●	
Keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise	● ● ●	
Niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen	● ● ●	
Keine problematischen Wechselwirkungen	● ● ●	
Keine vermehrte Resistenzentstehung	● ● ●	

Für Cimetidin kann eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Erwachsene nur bei einer Begrenzung der Anwendungsdauer und im Zusammenhang mit einer Begleitforschung befürwortet werden. Kritischster Punkt sind die schwerwiegenden Wechselwirkungen mit Citalopram, Escitalopram und Metformin. Es wäre zu untersuchen, ob die gleichzeitige Anwendung unterbleibt.

### 5.2.6 Retrospektive Bewertung: Desloratadin

Desloratadin ist der aktive Hauptmetabolit des ebenfalls medizinisch verwendeten Loratadins. Es wirkt analog zum bereits bewerteten Wirkstoff Fexofenadin als Antagonist am Histamin-Rezeptor H<sub>1</sub> (Fachinformation Desloratadin TAD® 5 mg Filmtabletten, 2022). Auf eine erneute Beschreibung des Wirkmechanismus wird daher an dieser Stelle verzichtet.

Als nicht verschreibungspflichtiges Arzneimittel ist Desloratadin bei allergischer Rhinitis und Urtikaria zugelassen (Fachinformation Desloratadin TAD® 5 mg Filmtabletten, 2022). Dass eine Eigendiagnose bei allergischer Rhinitis in der Regel gut möglich ist, wurde bereits im Kapitel 5.2.2 dargelegt. Die Urtikaria ist hingegen noch genauer zu betrachten. Es handelt sich dabei um eine Erkrankung, die durch das Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödemem gekennzeichnet ist. Sie wird nach ihrer Dauer als akut oder chronisch sowie nach der Rolle bestimmter Auslöser als induzierbar oder spontan klassifiziert. Von der Urtikaria abzugrenzen sind beispielsweise verschiedene Formen der Mastozytose, das Mastzellaktivierungssyndrom, das Bradykinin-vermittelte Angioödem, die urtikarielle Vaskulitis, Kryopyrin-assoziierte periodische Syndrome und das bullöse Pemphigoid (Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S et al., 2023). Einige dieser Erkrankungen erfordern andere Therapieansätze als eine Hemmung des Histamin-Rezeptors, sodass vor dem Einsatz eines Antihistaminikums eine ärztliche Differentialdiagnose erfolgen sollte, wenn bislang keine Urtikaria bekannt ist. Eine Eigendiagnose anhand der Hauterscheinungen ist nur beim erneuten Auftreten einer Urtikaria denkbar.

Desloratadin wurde im Januar 2001 erstmalig in Deutschland zugelassen (BfArM, 2023b). Von einem hohen Erfahrungsumfang kann angesichts der mehr als 20-jährigen Marktverfügbarkeit ausgegangen werden.

Die Einnahme des Wirkstoffs erfolgt einmal täglich (Fachinformation Desloratadin TAD® 5 mg Filmtabletten, 2022). Die Anwendungsdauer kann bei allergischer Rhinitis – wie bereits im Kapitel zu Fexofenadin beschrieben – variieren. Bei einem offenkundigen Zusammenhang zwischen Allergenexposition und allergischem Schnupfen ist jedoch nicht zu befürchten, dass durch die Einnahme des Antihistaminikums eine andere Erkrankung maskiert wird. Auch bei einer Urtikaria ist die Anwendungsdauer variabel, da es sich sowohl um eine spontan auftretende als auch eine chronisch verlaufende Erkrankung handeln kann. Eine Kurzzeitanwendung ist somit nicht unbedingt gegeben. Sofern in der Vergangenheit die ärztliche Erstdiagnose einer Urtikaria gestellt wurde, erscheint eine länger als vier Wochen dauernde Selbstbehandlung beim erneuten

Auftreten einer Urtikaria jedoch vertretbar. Die Anwendungsdauer von Desloratadin wird in der Fachinformation nicht begrenzt (Fachinformation Desloratadin TAD® 5 mg Filmtabletten, 2022).

Untersuchungen an Mäusen, Ratten und Affen ergaben für oral angewendetes Desloratadin eine niedrige akute Toxizität. Die LD<sub>50</sub> lag für Mäuse bei 353 mg/kg KG und für Ratten bei über 549 mg/kg KG. Bei Affen wurde in einer Dosierung von über 250 mg/kg KG keine Mortalität festgestellt (ABDA Datenbank, 2022a). Im Vergleich zu diesen Werten ist die therapeutisch eingesetzte Dosierung von Desloratadin mit 5 mg pro Tag erheblich niedriger. Die chronische Toxizität wurde indirekt durch die Gabe von Loratadin an Ratten untersucht. Diese erhielten über zwei Jahre Loratadin in einer Dosierung von bis zu 25 mg/kg KG. Ab einer Dosierung von 10 mg/kg KG traten signifikant mehr hepatozelluläre Tumore auf. Im Vergleich zur therapeutisch eingesetzten Desloratadin-Dosis entspricht dies jedoch ungefähr einer siebenfach größeren Belastung mit Desloratadin-Metaboliten. Des Weiteren erfolgte eine Untersuchung mit Desloratadin an Mäusen. In einer Zweijahresstudie erhielten die Tiere bis zu 16 mg/kg KG bzw. 32 mg/kg KG Desloratadin täglich. Die Belastung mit Desloratadin-Metaboliten gemäß *Area under the curve* (Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve) entspricht etwa dem zwölf- bzw. 27-fachen der empfohlenen oralen Tagesdosis. Es zeigte sich dennoch keine Erhöhung der Inzidenz des Auftretens von Tumoren (ABDA Datenbank, 2022a). Bei therapeutischer Dosierung kann daher insgesamt eine niedrige chronische Toxizität angenommen werden. Desloratadin war im Tierversuch nicht teratogen und es zeigte sich keine Beeinflussung der Fertilität unter einer Desloratadin-Dosis pro kg KG, die 34-mal so hoch war wie die klinisch empfohlene Dosis beim Menschen. Lediglich in sehr hohen Dosen wurde bei männlichen Ratten eine Verringerung der Fertilität beobachtet. Ein mutagenes oder kanzerogenes Potenzial lässt sich aus den durchgeführten präklinischen Studien nicht ableiten (ABDA Datenbank, 2022a).

Eine absolute Kontraindikation für Desloratadin besteht nur bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der Hilfsstoffe oder das eng verwandte Loratadin. Von einer großen Betroffenheit innerhalb der Bevölkerung ist bei dieser Gegenanzeige nicht auszugehen, da gemäß Fachinformation Überempfindlichkeitsreaktionen sehr selten auftreten (Fachinformation Desloratadin TAD® 5 mg Filmtabletten, 2022).

Desloratadin darf bei schwerer Niereninsuffizienz nur mit Vorsicht angewendet werden, wovon jedoch kein großer Teil der Bevölkerung betroffen ist (Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C et al., 2016). Des Weiteren sollte der Wirkstoff bei













Patienten mit Krampfanfällen in der Eigen- oder Familienanamnese mit Vorsicht angewendet werden. Dies gilt vor allem für jüngere Kinder (Fachinformation Desloratadin TAD® 5 mg Filmtabletten, 2022). Schätzungsweise 10 % der Menschen haben im Laufe ihres Lebens mindestens einen Krampfanfall, jedoch sind nur knapp 1 % der Bevölkerung Epileptiker (IQWiG, 2023). Ob der Hinweis in der Fachinformation auch auf einen einmaligen Gelegenheitsanfall abzielt oder ausschließlich auf wiederkehrende Krampfanfälle, bleibt offen. Für die Bewertung sind zudem nur Krampfanfälle relevant, die bereits vor der Therapieentscheidung für oder gegen Desloratadin aufgetreten sind. Dieser zeitliche Faktor lässt sich allerdings nicht abbilden. Ebenso ist die Häufigkeit von Krampfanfällen in der Familienanamnese nicht bekannt. Nach Abwägung dieser Tatsachen wird das Teilkriterium „Keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise“ mangels Eindeutigkeit mit Gelb bewertet.

Häufige Nebenwirkungen von Desloratadin sind Kopfschmerzen, Mundtrockenheit und Ermüdung (Fachinformation Desloratadin TAD® 5 mg Filmtabletten, 2022). Definitionsgemäß handelt es sich dabei nicht um schwerwiegende Nebenwirkungen.

Von den Wechselwirkungen, die in der ABDA-Datenbank für Desloratadin aufgeführt sind, ist nur eine als schwerwiegend eingestuft. Dabei handelt es sich um die Kombination mit dem Antidepressivum Melitracen, welches derzeit in keinem deutschen Fertigarzneimittel vorhanden ist und somit keine Relevanz hat (ABDA Datenbank, 2023d; Lauer-Fischer, 2023). Der Vollständigkeit halber sei noch die als mittelschwer klassifizierte Wechselwirkung mit Betahistin genannt, die jedoch die Bewertung nicht beeinflusst, da sich aus dieser Wechselwirkung keine schwerwiegende Nebenwirkung ergibt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Betahistin und Desloratadin ist eine verminderte Wirksamkeit beider Stoffe möglich (ABDA Datenbank, 2023d).

Eine vermehrte Resistenzentstehung ist durch den OTC-Switch von Desloratadin nicht zu befürchten, da es sich bei dem Wirkstoff nicht um ein Antiinfektivum handelt.

Tabelle 47: Bewertung des erfolgten OTC-Switches von Desloratadin bei allergischer Rhinitis und Urtikaria anhand der EU-Switch-Leitlinie

Kriterium	Teilbewertung	Gesamtbewertung
<b>Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose</b>	 (Heuschnupfen)  (Urtikaria)	 bei Heuschnupfen   bei Urtikaria
<b>Erfahrungsumfang</b>		
<b>Kurze Anwendungsdauer</b>		
<b>Niedrige Toxizität</b>		
<b>Keine problematischen Kontraindikationen</b>		
<b>Keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise</b>		
<b>Niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen</b>		
<b>Keine problematischen Wechselwirkungen</b>		
<b>Keine vermehrte Resistenzentstehung</b>		

Für Desloratadin kann retrospektiv die Entlassung aus der Verschreibungspflicht in der Indikation Heuschnupfen befürwortet werden. Für die Anwendung in der Selbstmedikation bei Urtikaria sollte eine ärztliche Erstdiagnose vorausgegangen sein. Wünschenswert wäre eine Begleitforschung gewesen, inwieweit die Eigendiagnose Urtikaria zutreffend von Patienten gestellt wird, die Desloratadin in der Selbstmedikation anwenden.

### 5.2.7 Retrospektive Bewertung: Sumatriptan

Sumatriptan gehört ebenso wie Rizatriptan zur Wirkstoffgruppe der Triptane. Da der Wirkmechanismus identisch ist, wird dieser nicht erneut beschrieben (vgl. Kapitel 5.2.3).

Die rezeptfrei erhältlichen Sumatriptan-Präparate sind zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura nach der Erstdiagnose einer Migräne durch einen Arzt indiziert (Lauer-Fischer, 2023). Hinsichtlich der Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose Migräne wird auf Kapitel 5.2.3 verwiesen.

Sumatriptan erhielt im Dezember 1992 als erster Vertreter seiner Klasse in Deutschland die Zulassung (BfArM, 2023b). Für den Wirkstoff besteht entsprechend seiner langen Marktverfügbarkeit ein hoher Erfahrungsumfang.

Bei einer Migräneattacke wird die Einnahme von 50 mg Sumatriptan empfohlen, jedoch können einige Patienten 100 mg Sumatriptan benötigen. Eine weitere

Dosis kann frühestens nach zwei Stunden eingenommen werden, falls die Beschwerden nach dem Abklingen wieder auftreten. Die Anwendung ist auf maximal 300 mg Sumatriptan innerhalb von 24 Stunden begrenzt (Fachinformation Sumatriptan-ratiopharm® bei Migräne 50 mg, 2021). Da Migräneattacken üblicherweise maximal 72 Stunden anhalten und Sumatriptan nur beim akuten Auftreten solcher Attacken angewendet werden soll, ist bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von einer kurzen Anwendungsdauer auszugehen.

Die akute Toxizität von Sumatriptan ist sehr gering. Für Mäuse ergab sich in Studien eine LD<sub>50</sub> von 1.500 mg/kg KG, bei Untersuchungen an Ratten lag sie oberhalb von 2.000 mg/kg KG. Die chronische Toxizität ist ebenfalls als sehr gering einzuordnen. In experimentellen Studien waren keine Anzeichen toxischer Wirkungen innerhalb des beim Menschen verwendeten therapeutischen Dosisbereichs feststellbar. Die Reproduktionstoxizität ist in der Gesamtschau als wahrscheinlich gering einzustufen. Die orale Langzeit-Gabe von 500 mg/kg KG führte zwar zu Skelettanomalien bei Ratten, allerdings handelt es sich um eine äußerst hohe Dosis. Zudem konnte ein eindeutiger Zusammenhang mit der Substanzwirkung nicht geklärt werden. Bei Kaninchen trat eine erhöhte pränatale Mortalität ab einer oralen Sumatriptan-Dosis von 5 mg/kg KG auf. Ein deutlicher Hinweis auf Teratogenität fehlte jedoch. In einer Fertilitätsstudie an Ratten wurde erst in Dosierungen weit über der maximalen humantherapeutischen Dosierung eine Verminderung der Befruchtung beobachtet. Genotoxische oder karzinogene Eigenschaften weist Sumatriptan nach Untersuchungen in vitro und im Versuchstier nicht auf (ABDA Datenbank, 2021c).

Für Sumatriptan bestehen aufgrund seiner gefäßverengenden Wirkung Gegenanzeigen im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Fachinformation Sumatriptan-ratiopharm® bei Migräne 50 mg, 2021). Da sich die Kontraindikationen analog zu jenen von Rizatriptan darstellen, wird auf eine ausführliche Auflistung an dieser Stelle verzichtet. Von besonderer Relevanz sollen lediglich die Kontraindikationen bei peripheren Gefäßerkrankungen sowie bei mäßigem oder schwerem Bluthochdruck oder einem unbehandelten leichten Bluthochdruck genannt sein (Fachinformation Sumatriptan-ratiopharm® bei Migräne 50 mg, 2021). Diese Gegenanzeigen betreffen einen relevanten Anteil der Bevölkerung.

Sumatriptan sollte nicht ohne vorherige Untersuchung an Patienten verabreicht werden, bei denen Risikofaktoren für eine ischämische Herzerkrankung vorliegen, einschließlich solcher Patienten, die starke Raucher sind oder die sich einer Nikotinsubstitutionstherapie unterziehen (Fachinformation Sumatriptan-ratiopharm® bei Migräne 50 mg, 2021). Ein wichtiger Risikofaktor für eine ischämische Herzerkrankung ist das Vorliegen eines Diabetes (IQWiG, 2021a).


Dessen Prävalenz liegt gemäß der Studie GEDA 2014/2015-EHIS bei 7,0 % für Frauen und 8,6 % für Männer und somit oberhalb der definierten Schwelle von 5 % (RKI, 2017). Des Weiteren rauchen nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 18,9 % der Bevölkerung ab 15 Jahren, davon 14,6 % regelmäßig (Destatis, 2023). Auch dieser erhebliche Anteil der Bevölkerung sollte Sumatriptan nicht ohne vorherige ärztliche Untersuchung erhalten. Dementsprechend treffen mehrere Warnhinweise zu Sumatriptan auf einen großen Teil der Bevölkerung zu. Auf eine Aufführung weiterer Warnhinweise wird an dieser Stelle verzichtet.

Als häufige Nebenwirkungen zählt die Fachinformation Schwindel, Schläfrigkeit, ein Gefühl von Schwäche und Müdigkeit, Sensibilitätsstörungen einschließlich Parästhesie und Hypästhesie, einen vorübergehenden Blutdruckanstieg, Hitze-wallungen und Gesichtsrötung (Flushing), Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, ein Schweregefühl, ein Hitze-, Kälte-, Druck- oder Engegefühl sowie Myalgie und Schmerzen auf. Inwieweit diese Beschwerden zum Teil auf die Migräne selbst zurückzuführen sind, ist unklar (Fachinformation Sumatriptan-ratiopharm® bei Migräne 50 mg, 2021). Potenziell schwerwiegend ist von diesen Nebenwirkungen die Dyspnoe, je nachdem, wie in welchem Ausmaß die Atemnot auftritt. Wie hoch der Anteil der Patienten ist, bei denen die Dyspnoe derart ausgeprägt ist, dass sie eine Notaufnahme aufsuchen, lässt sich nicht bestimmen. Insgesamt ergeben sich zumindest deutliche Zweifel, ob das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen gering ist.

Das Wechselwirkungspotenzial von Sumatriptan korrespondiert mit jenem von Rizatriptan. Daher sei hier nur auf die Interaktion mit SSRI und SNRI hingewiesen. Bei gleichzeitiger Anwendung kann ein Serotoninsyndrom auftreten, welches in schweren Fällen zu Koma und Schock führen kann. Aus diesem Grund wird die Interaktion als schwerwiegend eingestuft (ABDA Datenbank, 2023m). Da einige SSRI wie Citalopram, Escitalopram, Duloxetin, Sertralin und Velafaxin sehr häufig eingesetzt werden, ist die Wechselwirkung als problematisch anzusehen (WIdO, 2021).

Das Risiko einer vermehrten Resistenzentstehung spielt für Sumatriptan keine Rolle, da es kein Antinfektivum ist.

Tabelle 48: Bewertung des erfolgten OTC-Switches von Sumatriptan bei Migräne anhand der EU-Switch-Leitlinie

Kriterium	Teilbewertung	Gesamtbewertung
Abgrenzbarkeit der Eigendiagnose	● ● ●	
Erfahrungsumfang	● ● ●	
Kurze Anwendungsdauer	● ● ●	
Niedrige Toxizität	● ● ●	
Keine problematischen Kontraindikationen	● ● ●	
Keine problematischen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise	● ● ●	
Niedriges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen	● ● ●	
Keine problematischen Wechselwirkungen	● ● ●	
Keine vermehrte Resistenzentstehung	● ● ●	

Rückblickend ist der OTC-Switch von Sumatriptan kritisch zu sehen. Gründe dafür sind die Kontraindikationen bei peripherer Gefäßerkrankung und Bluthochdruck sowie die Warnhinweise unter anderem zu Diabetes und Rauchen. Auch das Spektrum der Neben- und Wechselwirkungen wirft Zweifel hinsichtlich des erfolgten OTC-Switches auf. Hervorzuheben ist das häufige Auftreten von Dyspnoe sowie die Wechselwirkung mit SSRI.



## 5.3 Versorgungsrelevante und gesundheitsökonomische Auswirkungen von OTC-Switches

### 5.3.1 Auswirkungen erfolgreicher OTC-Switches auf die AMTS

#### Analyse basierend auf Krankenhausfällen

Die Analyse der Krankenhausfälle mit Herz-Kreislauf- und/oder Atemwegserkrankungen wurde sowohl für Versicherte vorgenommen, die bereits mindestens zwei Desloratadin- bzw. Sumatriptan-Verordnungen vor ihrem stationären Aufenthalt erhalten hatten, als auch für das gesamte Versichertenkollektiv. Die Ergebnisse sind nachfolgend dargestellt. Der OTC-Switch von Desloratadin im ersten Quartal 2020 und von Sumatriptan im vierten Quartal 2020 ist entsprechend markiert.

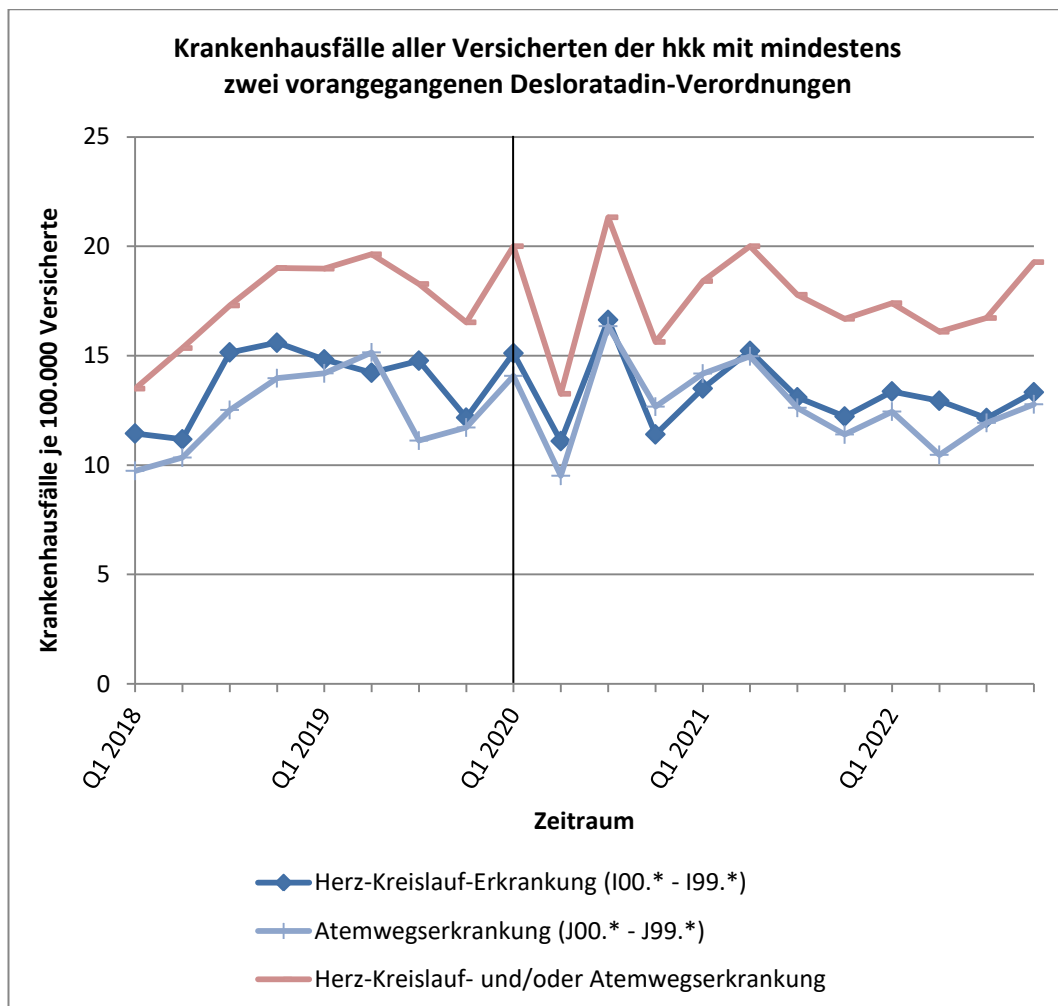
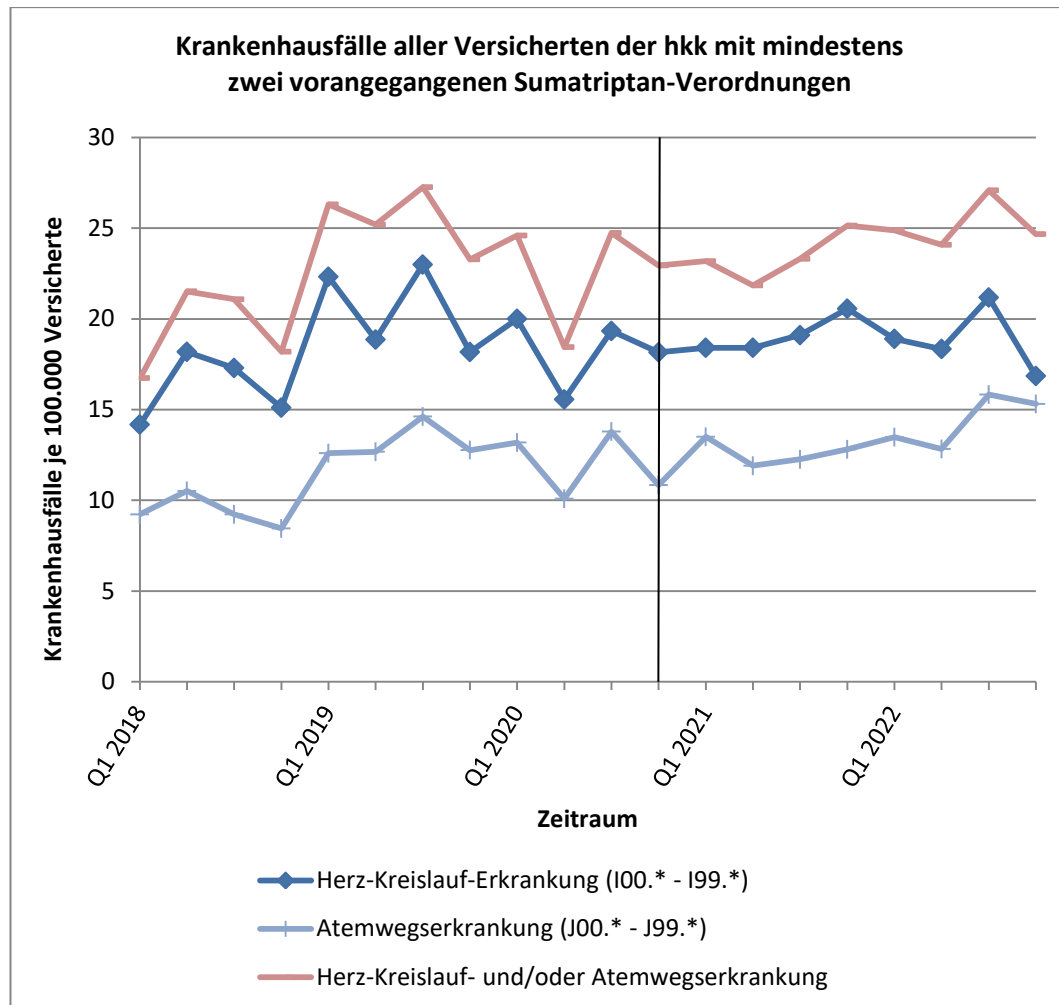


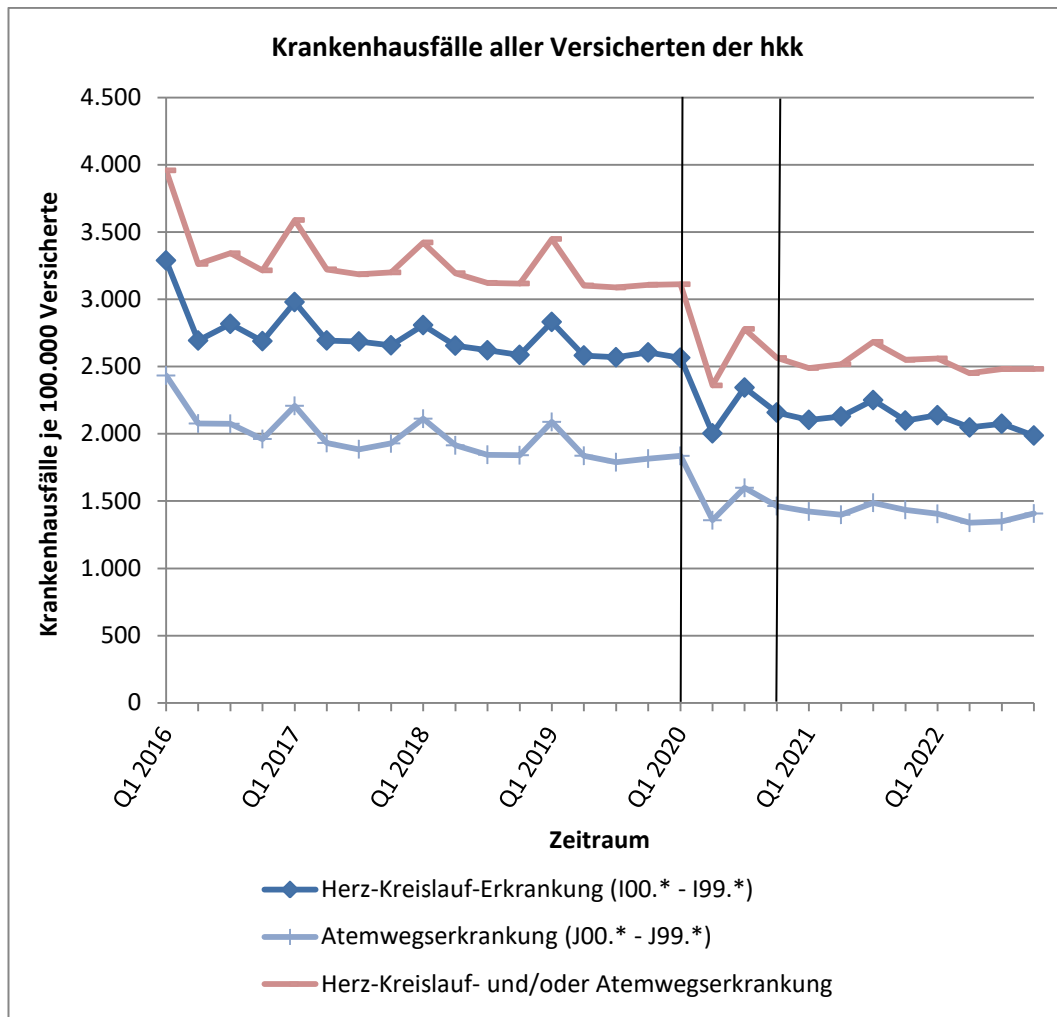
Abbildung 1: Krankenhausfälle mit Herz-Kreislauf- und/oder Atemwegserkrankung pro Quartal je 100.000 hkk-Versicherte mit mindestens zwei vorangegangenen Desloratadin-Verordnungen

Abbildung 1 zeigt, wie viele entsprechende Krankenhausfälle je 100.000 hkk-Versicherte abgerechnet wurden, die bereits mindestens zwei Desloratadin-Verordnungen vor dem stationären Aufenthalt erhalten hatten. Die Anzahl der Krankenhausfälle mit einer Herz-Kreislauf- und/oder Atemwegserkrankung unterliegt im gesamten Betrachtungszeitraum Schwankungen, ein stetiger Trend ist jedoch nicht zu verzeichnen. Die Fallzahl ist insgesamt gering mit 13 bis 21 Fällen je 100.000 Versicherte.



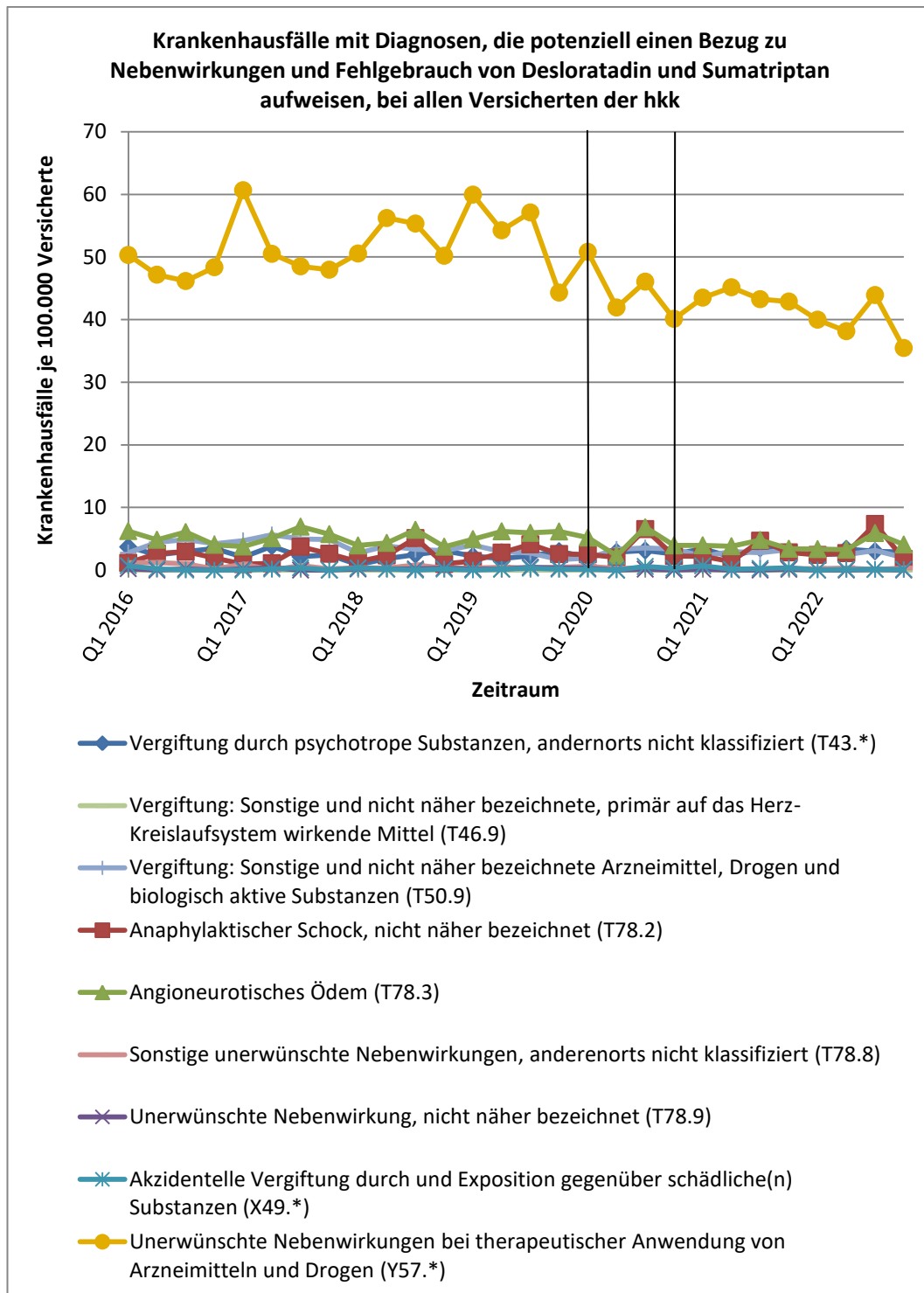
**Abbildung 2: Krankenhausfälle mit Herz-Kreislauf- und/oder Atemwegserkrankung pro Quartal je 100.000 hkk-Versicherte mit mindestens zwei vorangegangenen Sumatriptan-Verordnungen**

Auch bei Versicherten mit Sumatriptan-Vormedikation zeigen sich Schwankungen in der Anzahl der Krankenhausfälle mit Herz-Kreislauf- und/oder Atemwegserkrankung (Abbildung 2). Ein konstantes Ansteigen oder Absinken der Krankenhausfälle ist jedoch nicht feststellbar. Die Anzahl liegt mit 17 bis 27 Fällen je 100.000 Versicherte geringfügig höher als bei den Versicherten mit Desloratadin-Vormedikation.



**Abbildung 3: Krankenhausfälle mit Herz-Kreislauf- und/oder Atemwegserkrankung pro Quartal je 100.000 hkk-Versicherte unabhängig von der Vormedikation**

Im Gesamtkollektiv der hkk-Versicherten bleibt die Zahl der stationären Aufenthalte mit codierter Herz-Kreislauf- und/oder Atemwegserkrankung zwischen 2016 und 2019 auf einem nahezu konstanten Niveau mit leicht sinkender Tendenz, wobei sich stets zum ersten Quartal ein Peak abzeichnet. Ab dem Jahr 2020 ist dieser typische Verlauf nicht mehr erkennbar. Zunächst sinkt die Zahl der Krankenhausfälle deutlich im zweiten Quartal 2020 und pendelt sich dann mit etwa 2.500 Fällen je 100.000 Versicherte auf einem niedrigeren Niveau im Vergleich zu den Vorjahren ein.



**Abbildung 4: Krankenhausfälle mit Diagnosen, die potenziell einen Bezug zu Nebenwirkungen und Fehlgebrauch von Desloratadin und Sumatriptan aufweisen, pro Quartal je 100.000 hkk-Versicherte**

Bei der Betrachtung der Krankenhausfälle mit Diagnosen, die Nebenwirkungen und Fehlgebrauch verschlüsseln, fällt eine Dominanz des ICD-10-Codes Y57.\* auf (Abbildung 4). Dieser steht allgemein für unerwünschte Nebenwirkungen bei therapeutischer Anwendung von Arzneimitteln und Drogen. Diagnosen, bei

denen spezifischer auf die Art der Nebenwirkung eingegangen wird, wurden vergleichsweise selten codiert. Da die Diagnose Y57.\* alle anderen Diagnosen deutlich dominiert, ist eine gesonderte Betrachtung der seltener codierten Diagnosen erforderlich. Aufgrund der geringen Fallzahlen erfolgt die Betrachtung jahresweise statt pro Quartal (Abbildung 5).

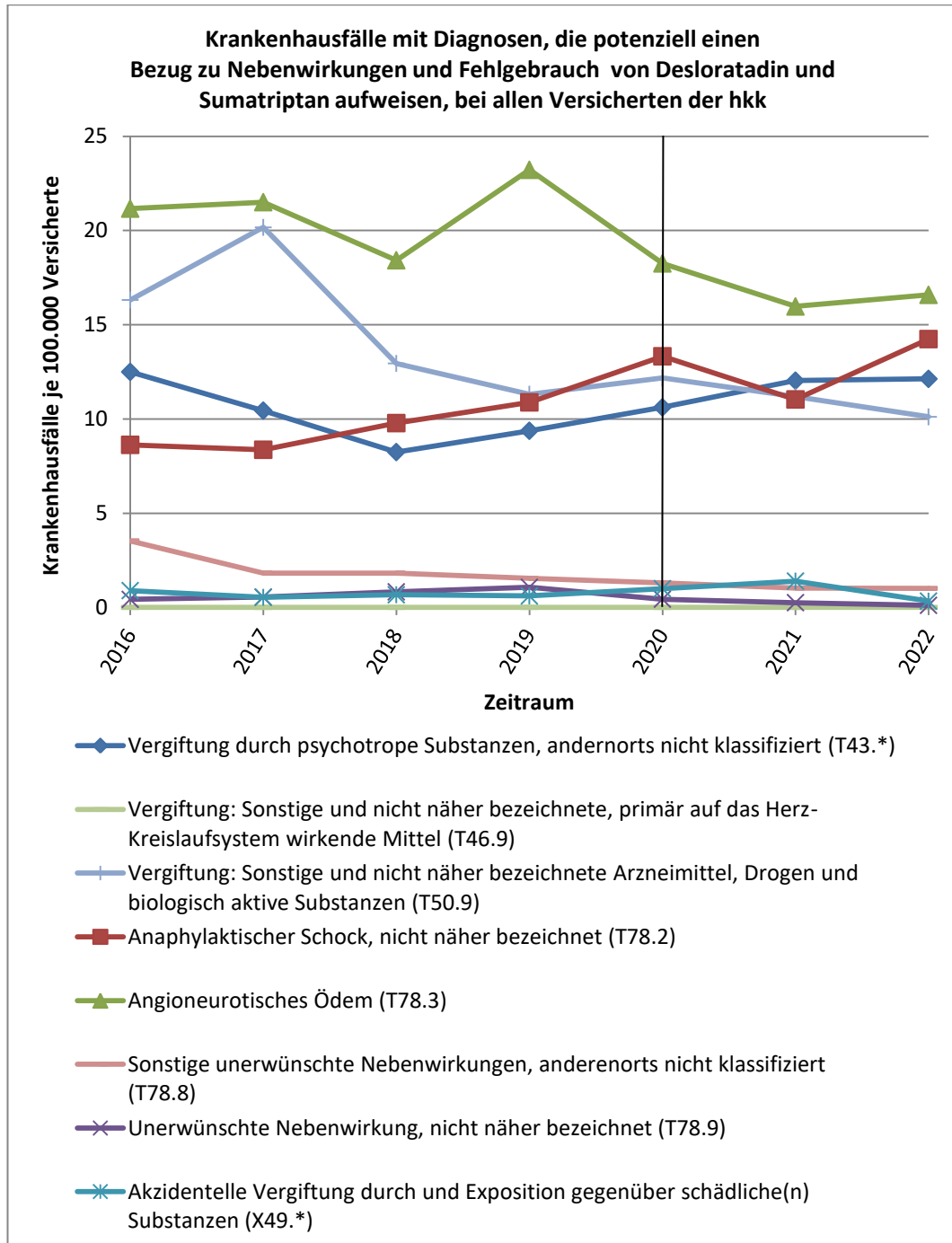


Abbildung 5: Krankenhausfälle mit Diagnosen, die potenziell einen Bezug zu Nebenwirkungen und Fehlgebrauch von Desloratadin und Sumatriptan aufweisen, pro Jahr je 100.000 hkk-Versicherte, ohne ICD-10-Code Y57.\*

Sowohl für die Diagnose Y57.\* als auch für die spezifischeren Diagnosen sind im Verlauf bei insgesamt kleiner Fallzahl Schwankungen sichtbar. Hinsichtlich der Diagnose Y57\* ist nach den OTC-Switches von Desloratadin und Sumatriptan festzustellen, dass sich ihre Häufigkeit auf einem etwas niedrigeren Niveau befindet als vor der Entlassung aus der Verschreibungspflicht. Für die spezifischeren ICD-10-Codes ist die Entwicklung nach den beiden OTC-Switches im Jahr 2020 unterschiedlich, jedoch ist kein sprunghafter Anstieg zu verzeichnen.

Analyse basierend auf Nebenwirkungs- und Fehlgebrauchsmeldungen

Anhand der FAERS-Datenbank konnten im Zeitraum vom 01.01.2016 bis zum 31.12.2022 insgesamt 93 Meldungen zu Nebenwirkungen und Fehlgebrauch für Desloratadin und 329 entsprechende Meldungen für Sumatriptan detektiert werden. Nach der Sichtung auf Dubletten verblieben 60 Meldungen zu Desloratadin und 93 Meldungen zu Sumatriptan zur weiteren Analyse. Abbildung 6 zeigt die Auswertung nach Ereignisjahr bzw. Meldejahr, soweit kein Ereignisjahr angegeben war.

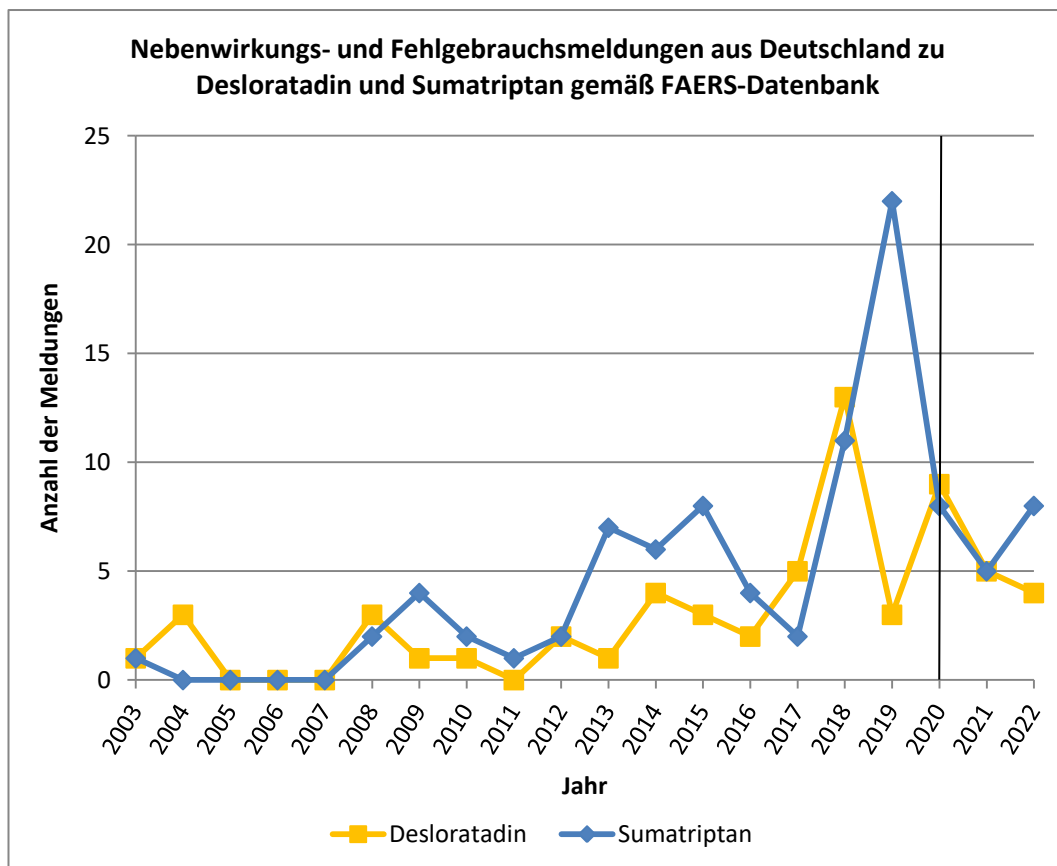


Abbildung 6: Anzahl der Nebenwirkungs- und Fehlgebrauchsmeldungen aus Deutschland zu Desloratadin und Sumatriptan pro Jahr gemäß FAERS-Datenbank

Die Anzahl der jährlichen Meldungen schwankt und bewegt sich mit durchschnittlich drei bzw. fünf Fällen pro Jahr auf einem sehr niedrigen Niveau. Auffällig ist ein Peak bei Desloratadin im Jahr 2018 mit 13 Meldungen und bei Sumatriptan im Jahr 2019 mit 22 Meldungen zu Nebenwirkungen und Fehlgebrauch. Insgesamt zeigt sich im zeitlichen Verlauf eine Tendenz zu mehr gemeldeten Fällen. Diese setzt sich jedoch nach den beiden OTC-Switches im Jahr 2020 nicht fort.

### 5.3.2 Auswirkungen erfolgter OTC-Switches auf das Verordnungsgeschehen

#### Desloratadin und weitere orale Antihistaminika

Für Desloratadin und weitere auf dem deutschen Markt befindliche orale Antihistaminika konnten die Verordnungsdaten der hkk aus den Jahren 2016 bis 2022 hinsichtlich der verordneten Mengen in DDD und der damit verbundenen Arzneimittelkosten aggregiert und analysiert werden. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die entsprechenden Ergebnisse.

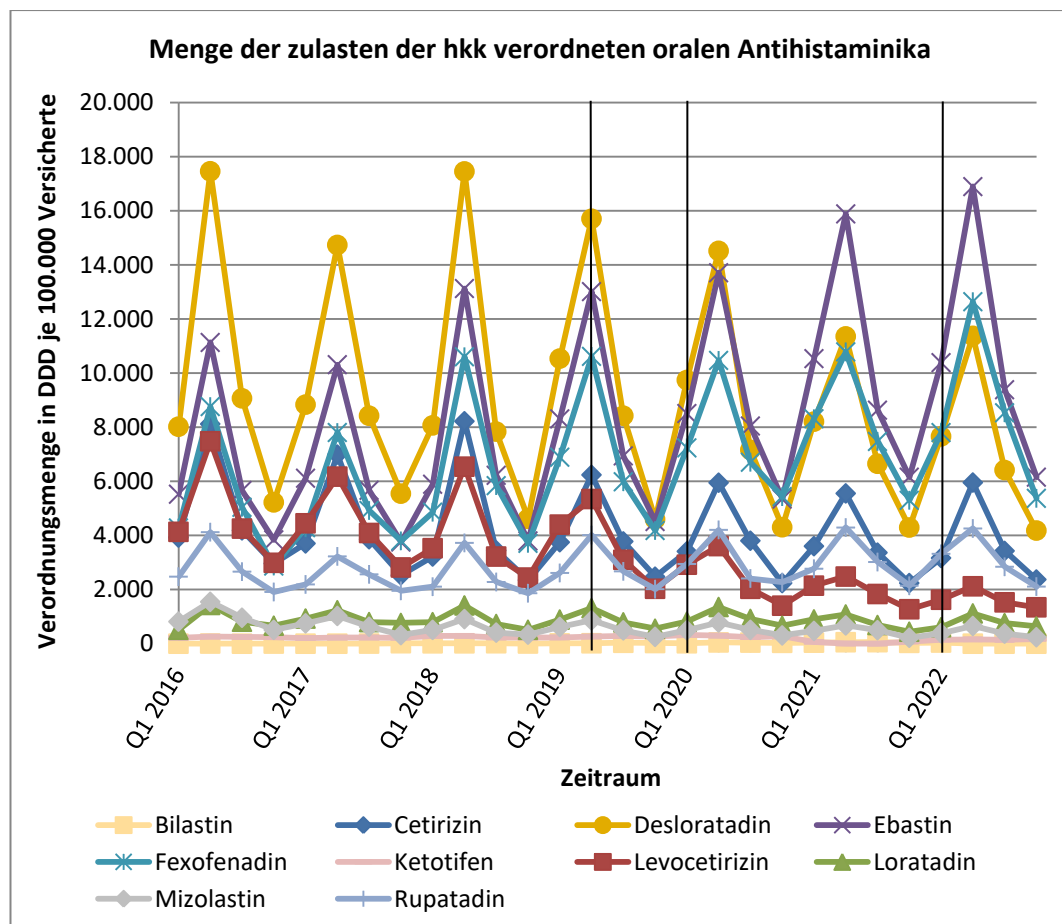


Abbildung 7: Verordnungen oraler Antihistaminika in DDD pro Quartal je 100.000 hkk-Versicherte

Die in Abbildung 7 dargestellten Verordnungsmengen der oralen Antihistaminika unterliegen deutlich einer saisonalen Schwankung, wobei die meisten Verordnungen stets im zweiten Quartal und die wenigsten Verordnungen im vierten Quartal erfolgen. Innerhalb des betrachteten Zeitraums von 2016 bis 2022 wurden drei orale Antihistaminika aus der Verschreibungspflicht entlassen. Dabei handelt es sich um Levocetirizin (01.04.2019), Desloratadin (22.02.2020) und Bilastin (01.03.2022). Für die beiden erstgenannten Wirkstoffe ist nach dem OTC-Switch ein Rückgang hinsichtlich der Verordnungshäufigkeit zu sehen, wohingegen Bilastin schon vor der Entlassung aus der Verschreibungspflicht keine nennenswerte Rolle im Verordnungsgeschehen gespielt hat. Sowohl Levocetirizin als auch Desloratadin werden jedoch trotz OTC-Switch noch in relevantem Umfang verordnet, ebenso wie beispielsweise das apothekenpflichtige Cetirizin.

Des Weiteren ist in den Verordnungsdaten zu erkennen, dass seit dem OTC-Switch von Levocetirizin und Desloratadin die Verordnungsmengen zweier oraler Antihistaminika steigen, die noch der Verschreibungspflicht unterliegen. Dies sind die Wirkstoffe Ebastin und Fexofenadin. Der Anstieg wird auch anhand der Darstellung in Abbildung 8 deutlich, die eine Betrachtung pro Jahr vornimmt.

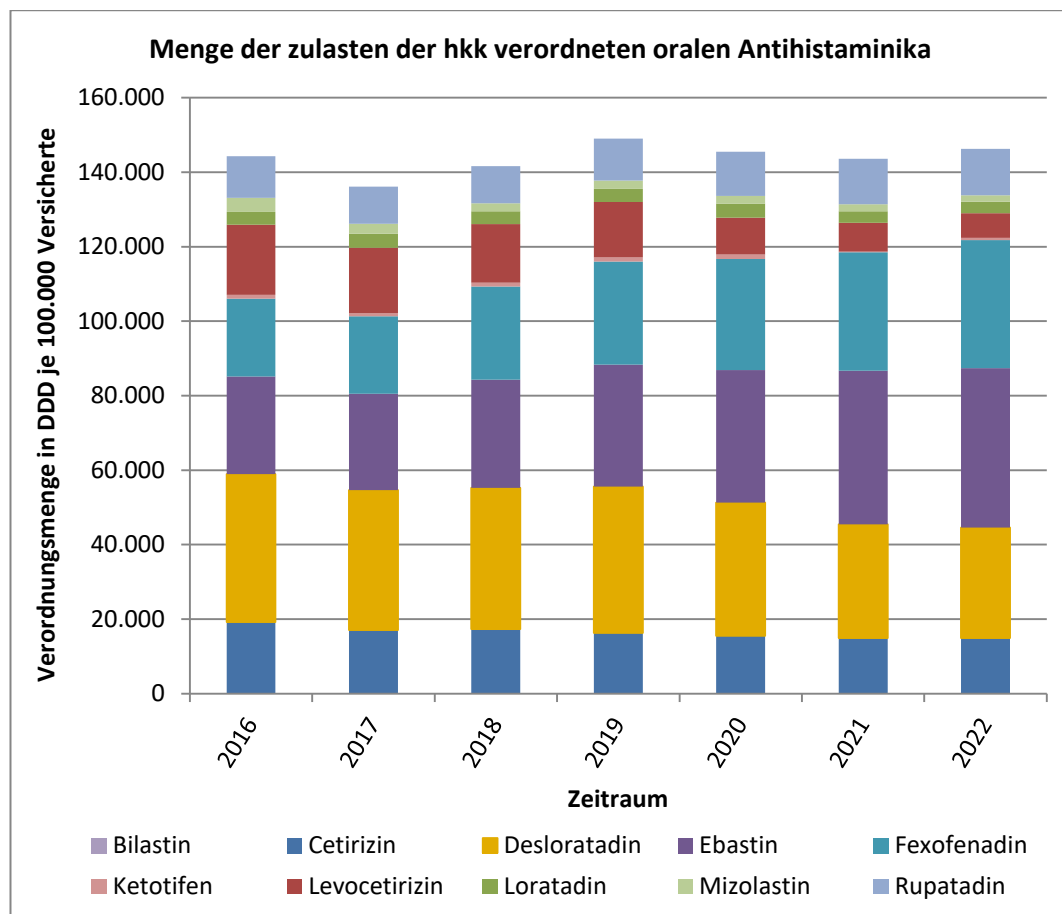
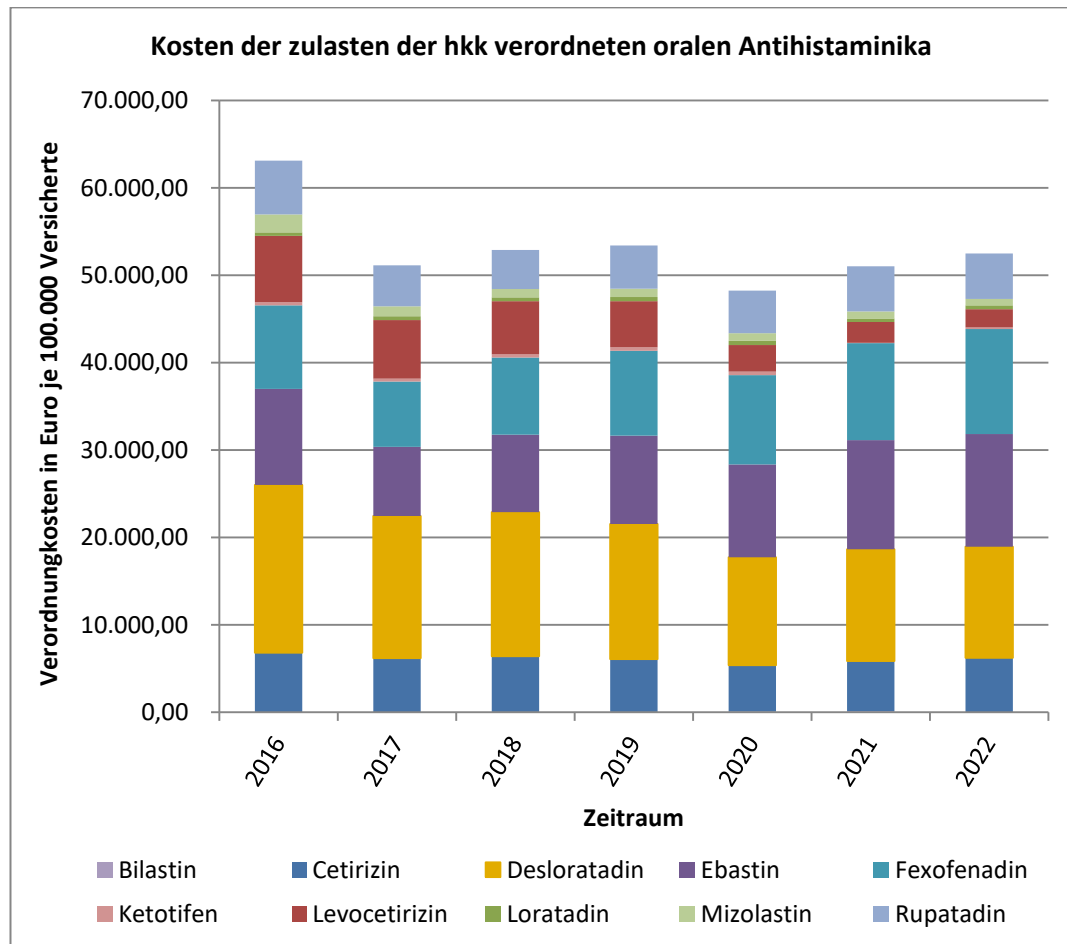


Abbildung 8: Verordnungen oraler Antihistaminika in DDD pro Jahr je 100.000 hkk-Versicherte



Die Gesamtverordnungsmenge der oralen Antihistaminika ist nach 2019 nur geringfügig zurückgegangen und hat im Jahr 2022 im Vergleich zum Vorjahr wieder leicht zugenommen.



**Abbildung 9: Verordnungskosten oraler Antihistaminika in Euro pro Jahr je 100.000 hkk-Versicherte**

Bei den Gesamtverordnungskosten der oralen Antihistaminika ist zunächst im Jahr 2020 ein Absinken im Vergleich zum Vorjahr erkennbar, jedoch wurde im Jahr 2022 bereits wieder fast das Niveau von 2019 erreicht (Abbildung 9). Hingegen sind die Verordnungskosten vom Jahr 2016 zum Jahr 2017 deutlich gesunken.

## Sumatriptan und weitere Triptane

Anhand der Verordnungsdaten der hkk konnten weiterhin die verordneten Arzneimittelmengen in DDD und die zugehörigen Arzneimittelkosten für Sumatriptan und andere Triptane aggregiert und analysiert werden. Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

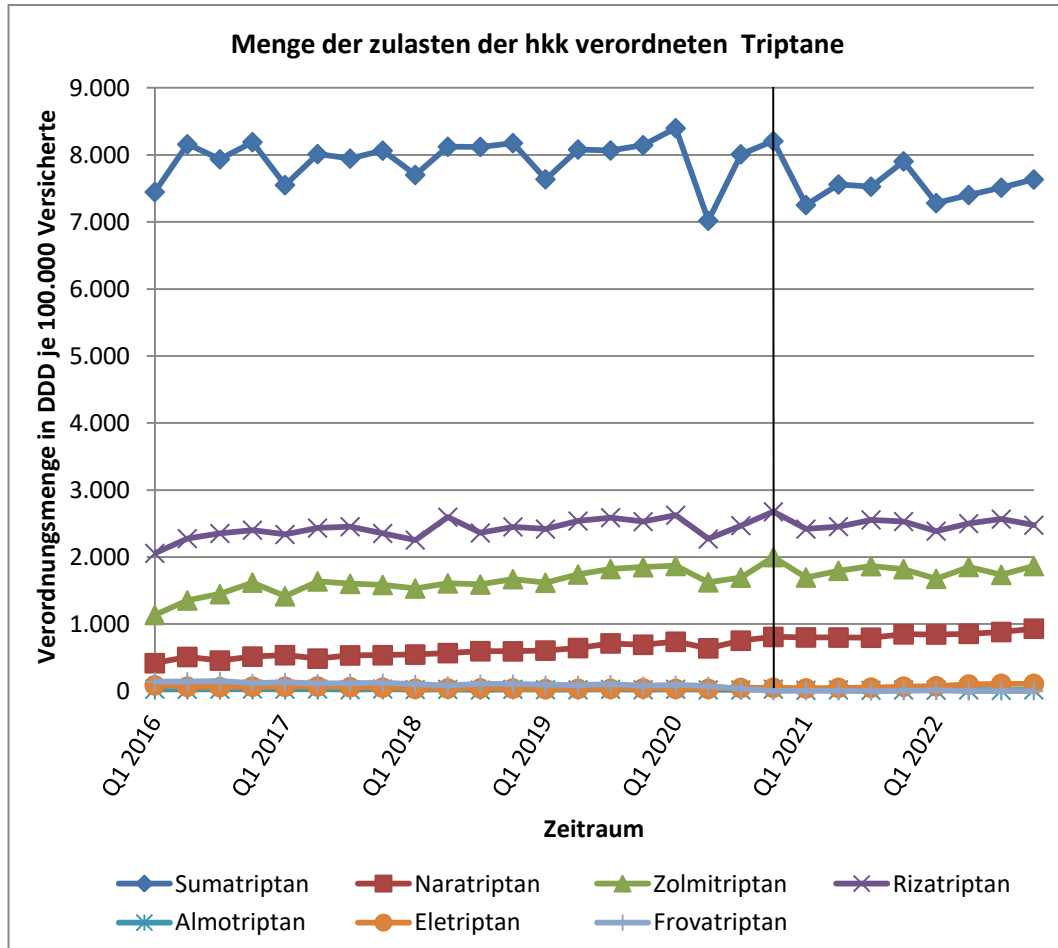
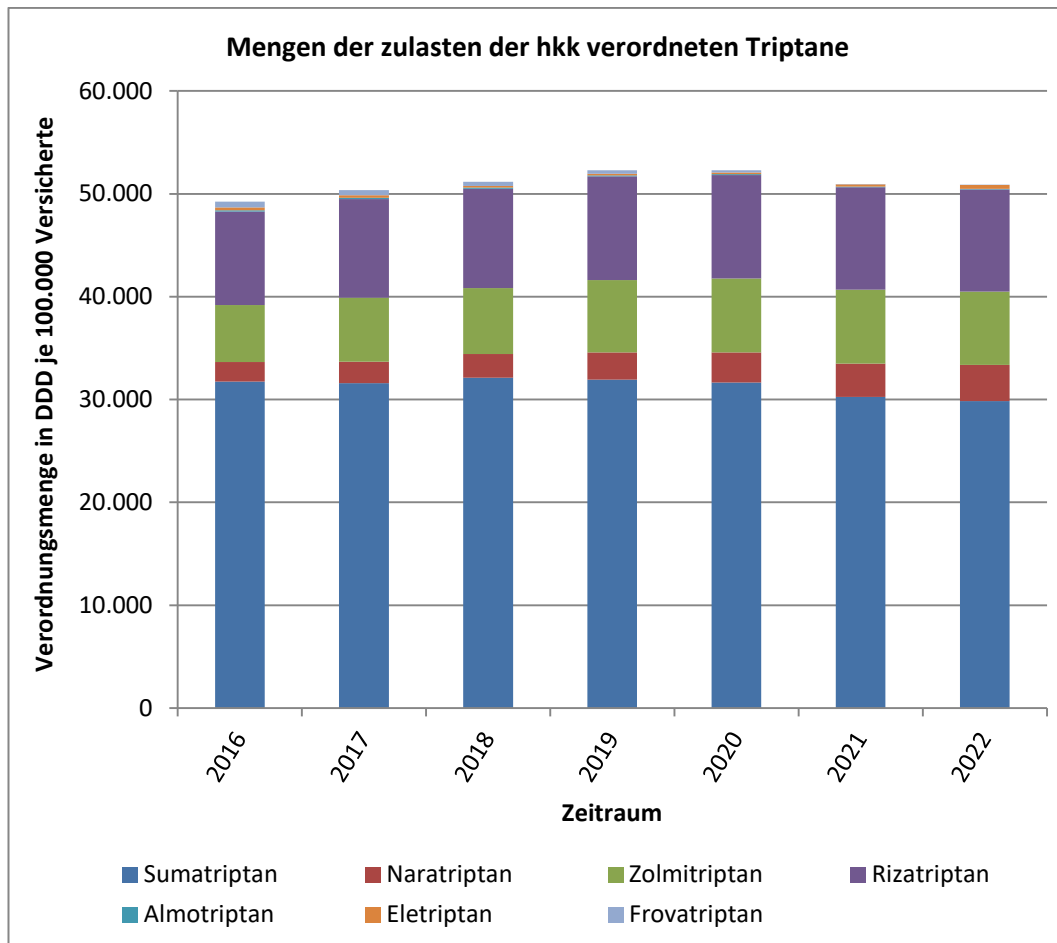


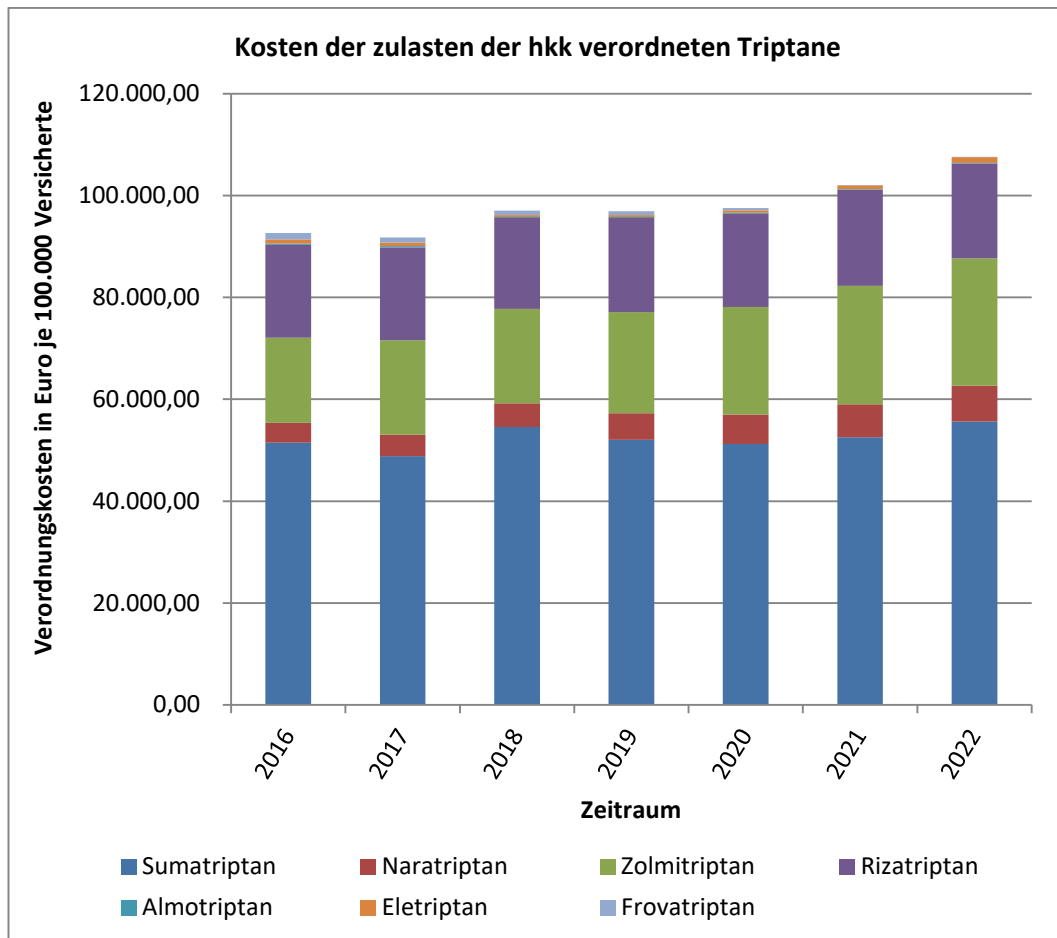
Abbildung 10: Triptan-Verordnungen in DDD pro Quartal je 100.000 hkk-Versicherte

Innerhalb der Triptan-Verordnungen dominiert deutlich Sumatriptan. Bei dessen Verordnungsmenge ist nach dem teilweisen OTC-Switch im November 2020 ein leichter, nicht stark ausgeprägter Rückgang festzustellen (Abbildung 10). Die Verordnungsmengen der anderen Triptane bleiben weitestgehend konstant mit einem leichten Anstieg von Naratriptan und Eletriptan.



**Abbildung 11: Triptan-Verordnungen in DDD pro Jahr je 100.000 hkk-Versicherte**

Im Jahresvergleich in Abbildung 11 ist zu erkennen, dass bei der Gesamtverordnungsmenge der Triptane kein nennenswerter Rückgang zu verzeichnen ist. In den Jahren 2021 und 2022 wurde lediglich das Niveau des Jahres 2018 wieder näherungsweise erreicht. Der leichte Rückgang bei Sumatriptan wird durch einen geringen Anstieg der Verordnungsmengen von Naratriptan und Eletriptan weitestgehend ausgeglichen.



**Abbildung 12: Verordnungskosten der Triptane in Euro pro Jahr je 100.000 hkk-Versicherte**

Die Verordnungskosten der Triptane steigen im betrachteten Zeitraum insgesamt an. Insbesondere ist für Sumatriptan festzustellen, dass dessen Kostenentwicklung wellenförmig verläuft: Dem Rückgang von 2016 zu 2017 folgt ein Anstieg im Jahr 2018, dem sich wiederum ein Absinken bis zum Jahr 2020 mit nachfolgendem erneutem Anstieg in den Jahren 2021 und 2022 anschließt.

## 6 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Im Rahmen der Analyse der EU-Switch-Leitlinie wurden neun Kriterien identifiziert, die für die Entlassung eines Wirkstoffs aus der Verschreibungspflicht erfüllt sein sollten. Allerdings fiel bei der Festlegung der Bewertungskriterien auf, dass für mehrere der in der Leitlinie genannten Aspekte keine eindeutige Definition herangezogen werden kann. So ist beispielsweise strittig, welche Diagnosen durch einen Laien selbst gestellt werden können, ab wann eine als Kontraindikation aufgeführte Erkrankung häufig in der Bevölkerung auftritt und welche Mengen eines Arzneimittels jährlich durch die Gesamtbevölkerung eingenommen werden müssen, damit von einer häufigen Anwendung auszugehen ist. Die fehlenden klaren Definitionen stellen eine Limitation der vorliegenden Arbeit dar. Den unklaren Häufigkeiten und Mengen wurde jedoch durch die Festsetzung von Grenzwerten begegnet, um eine Rationalisierung der Bewertung zu ermöglichen.

Die neun Einzelkriterien konnten durch ein Punktesystem zu einer Gesamtempel zusammengefasst werden. Das hier verwendete Ampelschema ist als erster Aufschlag für eine rationale Bewertung von OTC-Switches zu sehen. Eine tiefere Validierung und gegebenenfalls Verfeinerung der Punktesystematik steht noch aus, um dieses Instrument in der Praxis nutzen zu können.

Anhand der BAH-Umfrage ließen sich die Anwendungsgebiete ermitteln, welche für eine Bewertung einzelner Wirkstoffe relevant sind. Unter Ärzten und Apothekenmitarbeitern wurde das Ausmaß der Zustimmung zu weiteren OTC-Switches berücksichtigt, unter Verbrauchern das Ausmaß der potenziellen Nachfrage nach weiteren rezeptfrei erhältlichen Präparaten. Tabelle 49 fasst zusammen, welche drei Indikationen die höchste Zustimmung bzw. die höchste potenzielle Nachfrage aufwiesen.

**Tabelle 49: Anwendungsgebiete mit der höchsten Zustimmung zu weiteren OTC-Switches unter Ärzten und Apothekenmitarbeitern sowie der potenziell höchsten Nachfrage unter Verbrauchern**

Rang	Ärzte	Apothekenmitarbeiter	Verbraucher
1	Heuschnupfen	Heuschnupfen	Migräne oder Kopfschmerzen
2	Akne	Akne	Heuschnupfen oder andere Allergie
3	Sodbrennen	Migräne	Muskelschmerzen

Für diese Indikationen konnten anhand von Leitlinien und Verordnungszahlen jeweils zwei Wirkstoffe ausgewählt und bewertet werden. Ob es sich dabei tatsächlich um die Wirkstoffe handelt, die die Teilnehmer der BAH-Umfrage mit dem jeweiligen Anwendungsgebiet assoziiert haben, kann an dieser Stelle nicht

abschließend beantwortet werden. Aus pharmazeutischer Sicht sind die Bewertungsergebnisse der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen hinsichtlich eines potenziellen OTC-Switches in jedem Fall interessant. Tabelle 50 fasst diese Ergebnisse zusammen.

**Tabelle 50: Zusammenfassung der Bewertung einzelner Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen hinsichtlich eines potenziellen OTC-Switches nach einem Ampelschema**

Anwendungsgebiet	Wirkstoff	Gesamtbewertung eines potenziellen OTC-Switches
Akne	Clindamycin plus Benzoylperoxid (topisch)	
	Adapalen plus Benzoylperoxid (topisch)	
Heuschnupfen	Fexofenadin	 für Personen unter 60 Jahren
	Budesonid (intranasal)	
Migräne	Rizatriptan	
	Ergotamin	
Muskelschmerzen	Methocarbamol	
	Tizanidin	

Sodbrennen

Lansoprazol



Cimetidin



Bei der prospektiven Bewertung zeigt sich, dass nur für einen in dieser Arbeit bewerteten Wirkstoff die Gesamtampel auf Grün steht, also ein OTC-Switch befürwortet wird. Bei diesem Wirkstoff handelt es sich um Fexofenadin. Jedoch ist einschränkend hinzuzufügen, dass sich diese positive Bewertung auf Personen unter 60 Jahren bezieht. Für alle anderen neun bewerteten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen kann eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht entweder nur im Kontext einer Begleitforschung oder gar nicht befürwortet werden. Die im Kapitel 2 beschriebene, auf „industriegoorientierter Forschung“ beruhende Aussage von Barrenberg und Garbe, dass alle offensichtlichen OTC-Switches bereits vollzogen wurden, lässt somit in ihrer Absolutheit nicht bestätigen (Barrenberg E, Garbe E, 2017). Dennoch deuten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit darauf hin, dass das Potenzial für Switches, die ohne Begleitforschung erfolgen könne, eher gering ist.

Des Weiteren ist ein Unterschied zwischen den einzelnen befragten Berufsgruppen festzustellen, inwieweit die von ihnen befürworteten bzw. gewünschten OTC-Switches einer pharmakologischen Überprüfung standhalten. Sowohl unter Ärzten als auch unter Apothekenmitarbeitern stieß die Entlassung von Wirkstoffen zur Behandlung von Heuschnupfen auf die höchste Zustimmung. Auch die Verbraucher wünschten sich mehr rezeptfreie Arzneimittel in dieser Indikation. Mit Fexofenadin und intranasalem Budesonid fanden sich für das Anwendungsgebiet Heuschnupfen ein Wirkstoff, dessen OTC-Switch befürwortet werden kann und ein Wirkstoff, dessen OTC-Switch flankiert von einer Begleitforschung möglich erscheint.

Die zweitstärkste Zustimmung von Ärzten und Apothekenmitarbeitern hinsichtlich weiterer OTC-Switches gab es für die Indikation Akne. Unter pharmakologischen Gesichtspunkten ist diese Zustimmung jedoch eher kritisch zu sehen. Für das bewertete topische Clindamycin plus Benzoylperoxid ist ein OTC-Switch im Zusammenhang mit einer Begleitforschung denkbar, für topisches Adapalen plus Benzoylperoxid wird er anhand der vorliegenden Ergebnisse hingegen nicht empfohlen.

Etwas positiver fällt das Resümee für die von den Ärzten mit der dritthöchsten Zustimmung bedachte Indikation Sodbrennen aus. Für die beiden bewerteten Wirkstoffe Lansoprazol und Cimetidin steht die Gesamtampel jeweils auf Gelb. Für das von Apothekenmitarbeitern häufig angegebene Anwendungsgebiet Migräne, in dem sich auch die Verbraucher mehr rezeptfreie Arzneimittel wünschten, ergab sich hingegen für beide Wirkstoffe eine rote Gesamtampel. Gleiches gilt für die Indikation Muskelschmerzen, in der Verbraucher gern weitere rezeptfreie Alternativen zur Verfügung hätten. Insofern liefert die vorliegende Arbeit Hinweise darauf, dass der Verbraucherwunsch und die tatsächliche Umsetzbarkeit von OTC-Switches nur wenig übereinstimmen. Die bewerteten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen aus den Anwendungsgebieten, die in der BAH-Umfrage hinsichtlich OTC-Switches am stärksten befürwortet wurden, entsprachen bei den Ärzten am meisten der EU-Switch-Leitlinie. Ein Unterschied zu den Apothekern fand sich beim Anwendungsgebiet mit der dritthöchsten Zustimmung.

Bei der Gruppe der Apotheker ist allerdings als möglicher Einflussfaktor zu berücksichtigen, dass sich durch die Entlassung aus der Verschreibungspflicht Vorteile für sie ergeben können. So betrachten 95 % der befragten Apotheker eine Ausweitung der Selbstmedikation als Stärkung ihrer apothekerlichen Kompetenz (BAH, 2018). Zudem dürfen apothekenpflichtige Arzneimittel bei Verbrauchern beworben werden. Für verschreibungspflichtige Arzneimittel ist hingegen gemäß § 14 Heilmittelwerbegesetz (HWG) die Werbung nur auf Fachkreise beschränkt. Dies umfasst Ärzte, Zahnärzte, Tierärzte, Apotheker und Personen, die mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln erlaubterweise Handel treiben. Durch einen OTC-Switch und die beschriebene Werbemöglichkeit sind Absatzsteigerungen denkbar. Dies ist insbesondere für den Hersteller von Interesse, kann aber je nach Preiskalkulation auch für Apothekeninhaber lukrativ sein. Während für verschreibungspflichtige Arzneimittel eine Preisbindung mit Festzuschlägen gemäß AMPPreisV gilt, kann der Verkaufspreis eines apothekenpflichtigen Präparates durch den Apotheker frei kalkuliert werden, sofern keine Abrechnung über die GKV erfolgt. Dies zeigt jedoch auch, dass die Verfügbarkeit eines OTC-Präparates den Apotheker als Heilberufler und Kaufmann in ein von Glaeske mehrfach aufgezeigtes Spannungsfeld zwischen Ethik und Monetik bringen kann (DAZ.online, 2015; Müller MU, 2018).




Vergleicht man die Bewertung der Wirkstoffe bzw. der Wirkstoffkombination innerhalb eines Anwendungsgebiets, so fällt auf, dass die verschiedenen Therapieoptionen für dieselbe Erkrankung nicht gleichermaßen gut oder schlecht geeignet sind für einen OTC-Switch. Bei den Anwendungsgebieten Akne und



Heuschnupfen erhielten die beiden jeweils bewerteten Wirkstoffe eine unterschiedliche Gesamtampel. Insofern wäre in der BAH-Umfrage eine konkrete Abfrage von Wirkstoffen oder zumindest von Wirkstoffgruppen bei Ärzten und Apothekern wünschenswert gewesen.

Analog zur prospektiven Bewertung konnte auch eine retrospektive Bewertung der Entlassung aus der Verschreibungspflicht für zwei Wirkstoffe vorgenommen werden. Für einen der beiden Wirkstoffe war dabei zwischen zwei verschiedenen zugelassenen Anwendungsgebieten zu unterscheiden. Die Ergebnisse fasst Tabelle 51 zusammen.

**Tabelle 51: Zusammenfassung der Bewertung einzelner Wirkstoffe hinsichtlich des erfolgten OTC-Switches nach einem Ampelschema**

Anwendungsgebiet	Wirkstoff	Gesamtbewertung des erfolgten OTC-Switches
Heuschnupfen	Desloratadin	
Urtikaria	Desloratadin	
Migräne	Sumatriptan	

Auffällig ist, dass Wirkstoffe, für die ein OTC-Switch erfolgt ist, nicht immer den Kriterien der EU-Switch-Leitlinie entsprechen. Dies hatten Barrenberg und Garbe bereits im Jahr 2017 festgestellt und bestätigt sich hier erneut (Barrenberg E, Garbe E, 2017). Auch bei den prospektiv bewerteten Wirkstoffen findet sich ein entsprechendes Beispiel: Rizatriptan erhielt im Rahmen dieser Arbeit eine rote Gesamtampel (vgl. Tabelle 50). Dennoch steht inzwischen eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht in Aussicht, die auf Personen mit einer ärztlichen Erstdiagnose und auf Packungen mit je zwei Tabletten begrenzt sein soll. Der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht gab am 11.07.2023 eine entsprechende Empfehlung ab (BfArM, 2023a).

Neben der theoretischen, retrospektiven Bewertung der (teilweisen) OTC-Switches von Desloratadin und Sumatriptan konnte anhand von Abrechnungsdaten der hkk sowie Nebenwirkungs- und Fehlgebrauchsmeldungen aus der FAERS-Datenbank der tatsächliche Einfluss auf die AMTS untersucht werden.

Anhand der Verordnungs- und Diagnosedaten der hkk ist festzustellen, dass bei Personen mit mindestens zwei vorangegangenen Desloratadin- bzw. Sumatriptan-Verordnungen keine Häufung von stationär behandelten Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen nach dem jeweiligen OTC-Switch auftrat (Abbildung 1 und Abbildung 2). Diese Daten sprechen dafür, dass sich hinsichtlich der AMTS von Desloratadin und Sumatriptan für Personen, die den jeweiligen Wirkstoff schon vor dem OTC-Switch eingenommen haben, durch die Entlassung aus der Verschreibungspflicht keine neuen Risiken ergeben haben. Einschränkung ist die geringe Fallzahl zu erwähnen.

Erfolgt die Betrachtung für alle Versicherten der hkk ungeachtet ihrer Vor-medikation, so ist anhand der vorliegenden Daten ebenfalls keine Zunahme von kardiovaskulären oder respiratorischen Nebenwirkungen durch den OTC-Switch von Desloratadin und Sumatriptan festzustellen (Abbildung 3). Auffällig ist der bis einschließlich 2019 stets im ersten Quartal auftretende Peak. Dieser ist am ehesten der jährlichen Grippewelle zuzuordnen (RKI, 2022). Darüber hinaus ist ein zunächst abruptes Absinken der stationären Fälle mit Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen im zweiten Quartal 2020 feststellbar mit einem anschließenden schwankenden Verlauf, der nicht das typische Muster der Vorjahre aufweist. Dies ist aller Wahrscheinlichkeit nach auf die COVID19-Pandemie zurückzuführen, die im März 2020 begann. Hinzu kommt, dass die Zahl der hkk-Versicherten im betrachteten Zeitraum deutlich gestiegen ist. Durch diesen Versichertenzuwachs kann sich die Morbidität des Versichertenkollektivs im Durchschnitt leicht verringert haben, wobei dieser Effekt im Vergleich zur Pandemie als eher untergeordnet zu sehen ist. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund der beiden vorgenannten Faktoren jedoch deutlich eingeschränkt.

Bei der Betrachtung der Krankenhausfälle mit Diagnosen, die potenziell einen Bezug zu Nebenwirkungen und Fehlgebrauch von Desloratadin und Sumatriptan aufweisen, dominiert der unspezifischste ICD-10-Code Y57.\*, der für unerwünschte Nebenwirkungen bei therapeutischer Anwendung von Arzneimitteln und Drogen steht (Abbildung 4). Die Zahl der Krankenhausfälle mit diesem ICD-10-Code schwankt im Betrachtungszeitraum, jedoch lässt sich kein vermehrtes Auftreten von Krankenhausfällen im Zuge der OTC-Switches von Desloratadin und Sumatriptan feststellen. Auch hier ist ein möglicher Einfluss der COVID19-Pandemie und des Versichertenzuwachses der hkk zu berücksichtigen. Der tendenzielle Rückgang der Krankenhausfälle mit der Diagnose Y57.\* ab dem Jahr 2020 ist am ehesten als Pandemieeffekt zu werten. Bei den spezifischeren, seltener codierten Diagnosen T43.\*, T46.9, T50.9, T78.2, T78.3, T78.8, T78.9 und X49.\* sind im Betrachtungszeitraum Schwankungen zu verzeichnen, ein Hinweis

auf ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen oder Fehlgebrauch nach dem jeweiligen OTC-Switch von Desloratadin und Sumatriptan ergibt sich jedoch auch daraus nicht (Abbildung 5). Allerdings ist die Aussagesicherheit aufgrund der vorgenannten Faktoren und der geringen Fallzahlen stark limitiert.

Des Weiteren zeigt die Auswertung der FAERS-Datenbank, dass es nach dem jeweiligen OTC-Switch von Desloratadin und Sumatriptan nicht vermehrt zu Nebenwirkungs- und Fehlgebrauchsmeldungen gekommen ist (Abbildung 6). Im Rahmen der Analyse fiel jedoch eine mäßige Datenqualität auf. Mehrfach waren die Angaben widersprüchlich, welche Produkte und welche Wirkstoffe als Auslöser des unerwünschten Ereignisses vermutet werden. Beispielsweise wurde in der Spalte „Suspect Product Names“ ein Monopräparat genannt, in der Spalte „Suspect Product Active Ingredients“ waren jedoch mehrere Wirkstoffe aufgezählt. Somit bleibt offen, ob bei einer Meldung, die in der Datenbank Desloratadin bzw. Sumatriptan zugeordnet ist, tatsächlich der jeweilige Wirkstoff als Auslöser vermutet wurde. Auffällig ist zudem der jeweilige Maximalwert der gemeldeten Ereignisse für Desloratadin im Jahr 2018 und für Sumatriptan im Jahr 2019, mithin also vor den beiden Switches. Um diese Ergebnisse einordnen zu können, wäre ein Vergleich zur Anzahl aller Meldungen aus Deutschland wünschenswert. Dies ist jedoch anhand des *Public Dashboards* nicht möglich. Hilfsweise wird daher ein Vergleich zur Gesamtzahl der Meldungen herangezogen, die aus allen Ländern außer den USA (*Foreign Countries*) eingegangen sind (Abbildung 13).

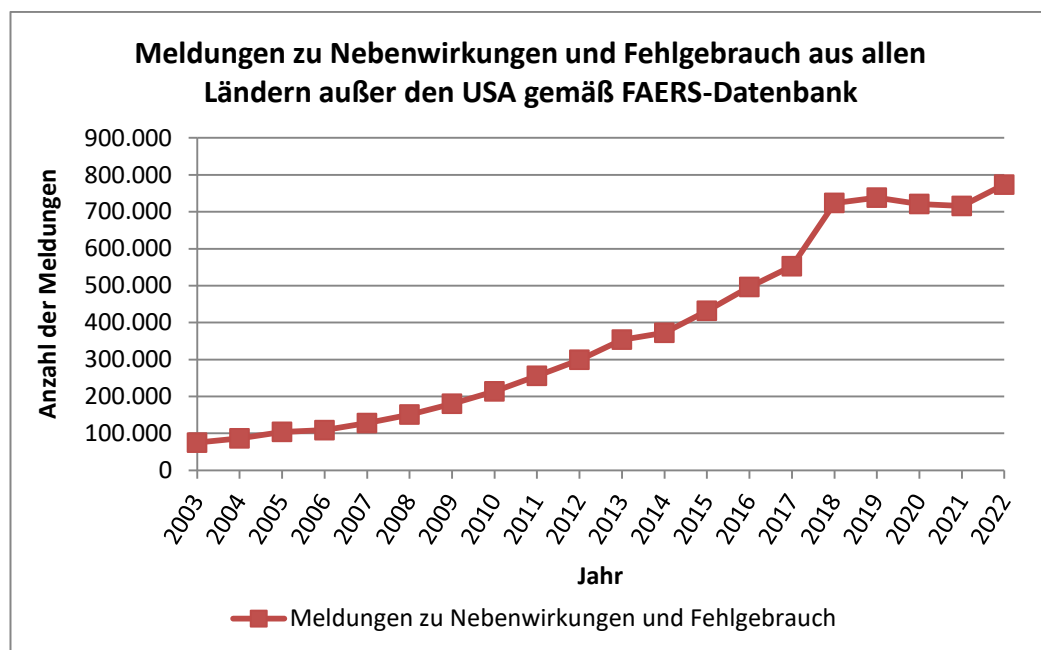


Abbildung 13: Anzahl der Meldungen zu Nebenwirkungen und Fehlgebrauch aus allen Ländern außer den USA pro Jahr gemäß FAERS-Datenbank

Dabei fällt ein deutlicher Anstieg vom Jahr 2017 zum Jahr 2018 auf. Inwieweit Meldungen aus Deutschland ursächlich oder beteiligt sind, lässt sich nicht ermitteln. Die Auswertung zeigt jedoch, dass die Anzahl der jährlich an die FDA übermittelten Fälle variiert. Da es sich um ein Spontanmeldesystem handelt, verwundern solche Schwankungen nicht. Die Zahl der eingehenden Meldungen hängt nicht nur davon ab, wie viele unerwünschte Ereignisse tatsächlich auftreten, sondern auch vom Meldeverhalten der beteiligten Akteure.

Zu berücksichtigen ist in diesem Kontext ebenfalls, dass bei der Selbstmedikation mit einem OTC-Arzneimittel, das zu Nebenwirkungen führt, der Arzt als meldende Person entfällt, sofern die Nebenwirkung nicht zu einem Arztbesuch führt oder er trotz des Arztbesuchs nicht von der Selbstmedikation erfährt. OTC-Switches können somit potenziell das Meldegeschehen beeinflussen. Des Weiteren ist bei der Betrachtung eines einzelnen Wirkstoffs die gegebenenfalls sehr niedrige Fallzahl zu berücksichtigen. All diese Limitationen führen dazu, dass eine quantitative Betrachtung absoluter Meldezahlen für einen bestimmten Wirkstoff lediglich Indizien zur AMTS liefern kann, aber keine Belege. Im Fall von Desloratadin und Sumatriptan ergeben sich aus der FAERS-Datenbank keine Indizien dafür, dass sich die AMTS durch die Switches verschlechtert hätte. Ein ergänzender Vergleich mit den Meldedaten der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gibt ebenfalls keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen und Fehlgebrauch nach den beiden OTC-Switches (Quelle: persönliches Gespräch).

Insgesamt deuten die Analysen zur AMTS nicht auf Risiken im ursächlichen Zusammenhang mit den OTC-Switches von Desloratadin und Sumatriptan hin, obwohl nur Desloratadin im Rahmen dieser Arbeit eine grüne Gesamtampel erhalten hat. Sumatriptan wurde hingegen mit einer roten Gesamtampel bewertet. Allerdings wurde dieser Wirkstoff nur zur oralen Anwendung von der Verschreibungspflicht ausgenommen, wenn die Packung maximal zwei Einheiten à 50 mg Wirkstoff enthält und die Erstdiagnose der Migräne ärztlich gestellt wurde (vgl. AMVV Anlage 1). Dementsprechend wurde Sumatriptan auch nach seinem teilweisen OTC-Switch noch häufig durch einen Arzt verordnet (vgl. Abbildung 10). Insofern stellt es keinen Widerspruch dar, dass Sumatriptan eine rote Gesamtampel erhalten hat, aber keine Risiken bezüglich der AMTS nach dem teilweisen OTC-Switch sichtbar sind.

Die eingeschränkte Entlassung aus der Verschreibungspflicht zeigt zudem, dass die nicht vollständige Erfüllung der Kriterien der EU-Switch-Leitlinie zum Teil gewürdigt wurde. Dies ist auch anhand des Ergebnisprotokolls des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht nachvollziehbar. Darin wird

die Kontraindikation Bluthochdruck angeführt. Gemäß BfArM werde dieser Kontraindikation zum einen durch die kleine Packungsgröße, die nicht für die Dauertherapie geeignet sei, und zum anderen durch die ärztliche Erstdiagnose der Migräne begegnet, da in diesem Kontext auch eine Abklärung von Gegenanzeigen erfolge. Zudem merkte ein Mitglied des Sachverständigenausschusses an, dass der medikamenteninduzierte Kopfschmerz als Risiko beachtet werden müsse. Diese Problematik werde jedoch durch die kleine Packungsgröße adressiert. Des Weiteren wurde in der Sitzung festgestellt, dass der Markt mit nicht verschreibungspflichtigen Präparaten einen sehr kleinen Anteil am Gesamtmarkt der Triptane habe, was an den kleinen Packungsgrößen liege. Dies wurde auch als ein Beleg für einen verantwortungsvollen Umgang mit den bereits vorhandenen OTC-Präparaten im Bereich der Triptane gesehen. Mögliche Nebenwirkungen und Interaktionen wurden jedoch gemäß Protokoll nicht diskutiert (BfArM, 2019).

Neben den Auswirkungen zweier OTC-Switches auf die AMTS konnte im Rahmen dieser Arbeit auch exemplarisch überprüft werden, wie sich das Verordnungsgeschehen bei zwei Wirkstoffgruppen im Zuge von OTC-Switches verändert hat, indem die Verordnungsdaten der hkk aggregiert und analysiert wurden. Zum einen handelte es sich um die Gruppe der oralen Antihistaminika, zum anderen um Triptane.

Bei der Entwicklung der Verordnungsmengen der oralen Antihistaminika fallen zunächst die deutlichen saisonalen Schwankungen auf. Dies ist angesichts der Tatsache, dass Antihistaminika unter anderem bei der saisonalen allergischen Rhinitis eingesetzt werden, erwartbar und plausibel (Abbildung 7). Zudem ist festzustellen, dass einige Wirkstoffe auch nach der Entlassung aus der Verschreibungspflicht noch in relevantem Umfang zulasten der hkk verordnet wurden. Grund dafür ist die Tatsache, dass die nicht mehr verschreibungspflichtigen Wirkstoffe nicht nur für Kinder unter zwölf Jahren und Jugendliche mit Entwicklungsstörung unter 18 Jahren verordnungsfähig sind, sondern unter bestimmten Voraussetzungen auch für Erwachsene. Anlage I der AM-RL erlaubt unter anderem *zur Behandlung bei persistierender allergischer Rhinitis mit schwerwiegender Symptomatik, bei der eine topische nasale Behandlung mit Glukokortikoiden nicht ausreichend ist*, die Verordnung von apothekenpflichtigen Antihistaminika zulasten der GKV. Obwohl diese Regelung nur für bestimmte Versicherte eine Verordnung nicht verschreibungspflichtiger Antihistaminika zulasten der Krankenkasse ermöglicht, ist die Gesamtverordnungsmenge der Antihistaminika seit 2019 nur geringfügig zurückgegangen. Im Jahr 2022 hat sie im Vergleich zum Vorjahr sogar wieder leicht zugenommen. Dies scheint im

Widerspruch dazu zu stehen, dass jeweils im zweiten Quartal 2019, 2020 und 2022 ein OTC-Switch eines oralen Antihistaminikums erfolgt ist. Begründen lassen sich die Ergebnisse jedoch durch steigende Verordnungszahlen der noch verschreibungspflichtigen Wirkstoffe Ebastin und Fexofenadin. Insofern ist eine Verschiebung hin zu den verschreibungspflichtigen Antihistaminika sichtbar.

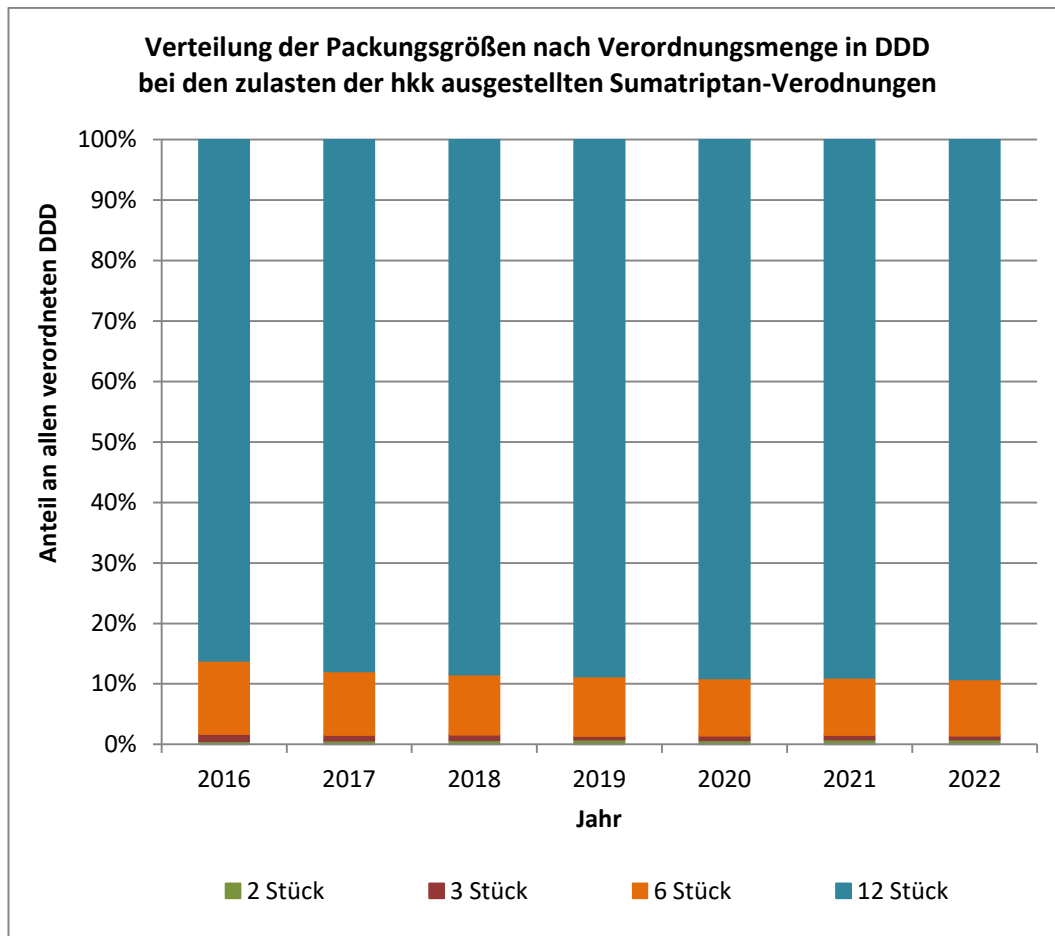
Diese Verschiebung fällt auch bei der Betrachtung der Verordnungskosten auf (Abbildung 9). So sind zwar zunächst im Jahr 2020 die Gesamtverordnungskosten der Antihistaminika gesunken, jedoch haben sie im Jahr 2022 bereits wieder fast das Niveau von 2019 erreicht. Einen weitaus größeren Effekt auf die Verordnungskosten als die OTC-Switches hatte die Erweiterung der Festbetragsgruppe „H1-Antagonisten, Gruppe 5A“ im Jahr 2016. Durch einen Beschluss des G-BA wurden die Wirkstoffe Bilastin, Desloratadin, Ebastin, Fexofenadin, Levocetirizin, Mizolastin und Rupatadin in diese Festbetragsgruppe aufgenommen (G-BA, 2016). Zum 01.07.2016 traten die Festbeträge für die genannten Wirkstoffe schließlich in Kraft (GKV-SV, 2023). Somit ist der Rückgang der Verordnungskosten vom Jahr 2016 zum Jahr 2017 um 19 % bei einer nur um 5,7 % gesunkenen Verordnungsmenge plausibel.

In der Gesamtschau ist festzustellen, dass trotz der zwischen 2016 und 2022 stattgefundenen OTC-Switches von Levocetirizin, Desloratadin und Bilastin kaum Einsparungen im Bereich der Antihistaminika erzielt wurden. Diese Ergebnisse legen die Annahme nahe, dass sich bei einer Entlassung von Fexofenadin aus der Verschreibungspflicht allenfalls geringe Einsparungen für die GKV ergeben könnten. Darüber hinaus deuten die Daten darauf hin, dass einige Patienten aufgrund eines OTC-Switches auf einen anderen, noch verschreibungspflichtigen Wirkstoff wechseln. Vor dem Hintergrund des in § 12 SGB V festgeschriebenen Wirtschaftlichkeitsgebots ist dies mindestens fragwürdig.

Innerhalb der Gruppe der Triptane imponiert die Dominanz von Sumatriptan, welches im gesamten Betrachtungszeitraum die höchste Verordnungsmenge aufweist, obwohl dieser Wirkstoff am 01.11.2020 teilweise aus der Verschreibungspflicht entlassen wurde (Abbildung 10). Der OTC-Switch umfasste jedoch wie bereits ausgeführt nur oral anzuwendendes Sumatriptan in einer Dosierung von 50 mg in Packungen mit maximal zwei Einheiten. Andere Darreichungsformen, größere Packungen und sämtliche Präparate mit je 100 mg Sumatriptan je abgeteilter Einheit sind weiterhin nur per Rezept erhältlich. Die Tatsache, dass Sumatriptan in der 50 mg-Stärke sowohl als verschreibungspflichtiges als auch als apothekenpflichtiges Arzneimittel verfügbar ist, wirft die Frage auf, ob die größeren, verschreibungspflichtigen Packungen mit je 50 mg Sumatriptan pro abgeteilter Einheit überhaupt noch zulasten der GKV verordnet werden dürfen.

Gemäß § 12 Abs. 11 der AM-RL sollen nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zulasten des Versicherten verordnet werden, wenn sie zur Behandlung einer Erkrankung medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend sind. Die Verordnung eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels kann in diesen Fällen unwirtschaftlich sein. Inzwischen hat der G-BA in seiner Sitzung vom 21.09.2023 beschlossen, die AM-RL aufgrund der Situation bei den Triptanen zu ergänzen. Die Ergänzung soll klarstellen, dass bei Arzneimitteln mit gleichem Wirkstoff, gleicher Wirkstärke und identischem Anwendungsgebiet eine Verordnung verschreibungspflichtiger Packungsgrößen wirtschaftlich sein kann, wenn eine ausreichende Versorgung durch nicht verschreibungspflichtige Packungsgrößen nicht gewährleistet ist (G-BA, 2023a; G-BA, 2023b). Fraglich ist trotz dieser Ergänzung, wann die rezeptfrei erhältlichen Sumatriptan-Packungen ausreichend und zweckmäßig sind. Dazu hat sich beispielsweise schon vor dem G-BA-Beschluss die Gemeinsame Arbeitsgruppe Arzneimittel in Niedersachsen positioniert, welche aus Vertretern der Kassenärztlichen Vereinigung und der Verbände der gesetzlichen Krankenkassen besteht. In Ihrer Rezept-Info „OTC-Switches“ gibt sie an, dass bei chronisch verlaufender Erkrankung mit notwendiger ärztlicher Kontrolle verschreibungspflichtige Präparate auf einem Kassenrezept zu verordnen sind. Bei leichten Formen der Migräne mit seltenen Anfällen ist hingegen ein Privat Rezept über apothekenpflichtige Präparate auszustellen, sofern diese ausreichend wirksam sind (Gemeinsame Arbeitsgruppe Arzneimittel der Kassenärztlichen Vereinigung Niedersachsen und der Verbände der gesetzlichen Krankenkassen Niedersachsen, 2023).

Insofern erschließt sich der nur gering ausfallende Rückgang der Sumatriptan-Verordnungsmenge nach dem OTC-Switch. Ebenso ging die Gesamtverordnungsmenge der Triptane nur leicht zurück. Zugleich stiegen die Verordnungskosten der Triptane sogar an (Abbildung 12). Auffallend ist dabei, dass die Kostenentwicklung von Sumatriptan nicht der Entwicklung der Verordnungsmenge folgt. Mehrere Gründe kommen für dieses scheinbare Paradoxon in Frage. Eine denkbare Erklärung wäre, dass es Verschiebungen bei den verordneten Sumatriptan-Packungsgrößen gegeben haben könnte. Die Kosten eines Arzneimittels pro DDD hängen davon ab, welche Packungsgröße verordnet wird. Aufgrund der geltenden AMPPreisV sind kleinere Packungen pro DDD teurer als größere Packungen. Werden vermehrt kleinere Packungen eines Arzneimittels verordnet, steigen folglich die Kosten bei gleichbleibender Verordnungsmenge. Zur Überprüfung dieses Erklärungsansatzes wurde eine entsprechende Analyse der Sumatriptan-Verordnungsmengen nach Packungsgröße vorgenommen (Abbildung 14).



**Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der Packungsgrößen nach Verordnungsmenge in DDD pro Jahr bei den zulasten der hkk ausgestellten Sumatriptan-Verordnungen**

Abbildung 14 zeigt allerdings, dass sich der Anteil der kleineren Packungen im betrachteten Zeitraum nicht erhöht hat. Dieser Erklärungsansatz scheidet somit aus. Stattdessen kommt ein anderer Aspekt als Begründung in Frage. Sumatriptan ist nicht nur als orale Darreichungsform verfügbar, sondern auch zur parenteralen und nasalen Anwendung. Bis 2016 stand es zudem zur rektalen Anwendung zur Verfügung (Lauer-Fischer, 2023). Die Kosten pro DDD unterscheiden sich zwischen den Darreichungsformen erheblich. Während 12 DDD bei oralem Sumatriptan unter 30 Euro kosten, liegen die Kosten für 12 DDD bei parenteral und nasal anzuwendendem Sumatriptan jeweils um 360 Euro (Lauer-Fischer, 2023; BfArM, 2022a). Eine vertiefende Analyse der Sumatriptan-Verordnungsmengen nach Darreichungsform zeigt, dass der Anteil des nicht oral anzuwendenden Sumatriptans im Betrachtungszeitraum variiert (Abbildung 15).



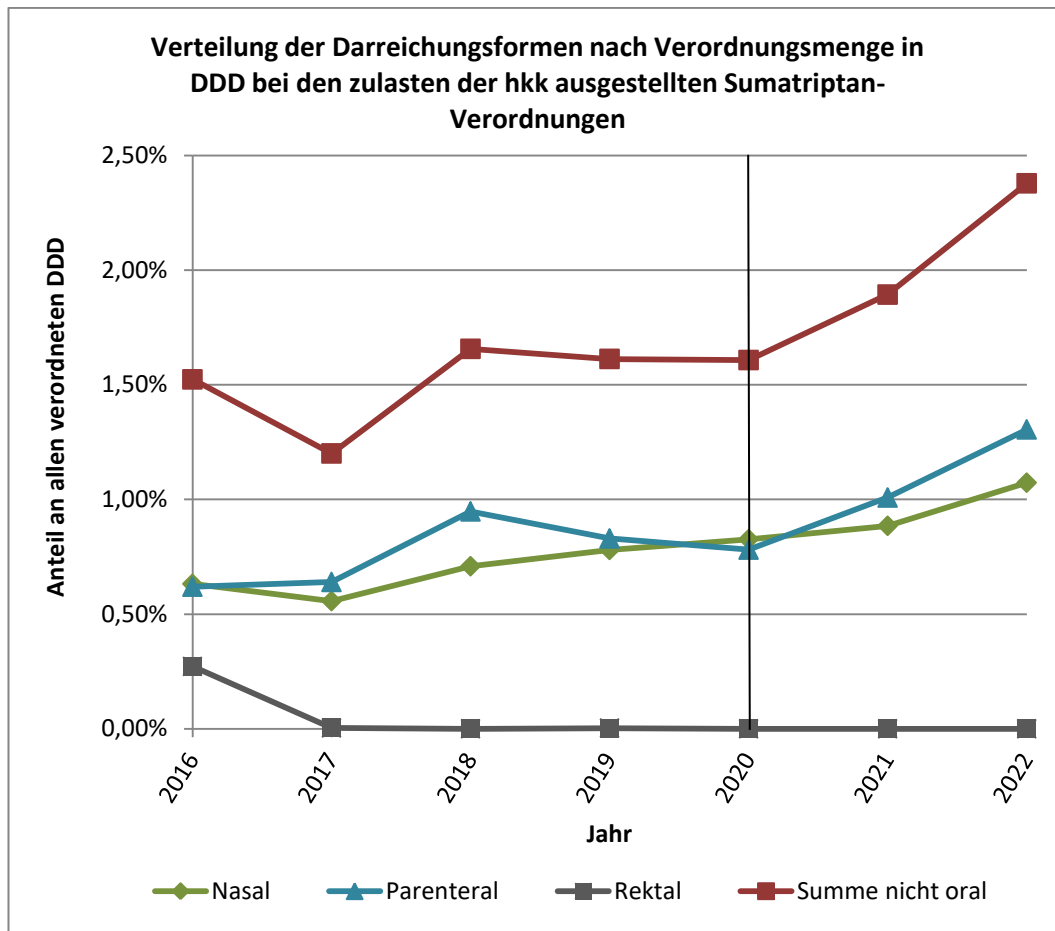


Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der Darreichungsformen nach Verordnungsmenge in DDD pro Jahr bei den zulasten der hkk ausgestellten Sumatriptan-Verordnungen

In der grafischen Aufbereitung ist erkennbar, dass die Kostenentwicklung von Sumatriptan analog zum Anteil der nicht oralen Sumatriptan-Verordnungen verläuft und somit die in Abbildung 12 dargestellten Verordnungskosten schlüssig sind.

Hinsichtlich des teilweisen OTC-Switches von Sumatriptan ist festzuhalten, dass weder die Gesamtverordnungsmenge der Triptane deutlich gesunken ist, noch Einsparungen in dieser Wirkstoffgruppe erzielt wurden. Sollte eine partielle Entlassung von Rizatriptan analog zu den vergangenen OTC-Switches von Triptanen erfolgen, so wäre anhand der vorliegenden Daten nicht mit Einsparungen bei den Arzneimittelkosten zu rechnen.

Interessant sind diese Ergebnisse im Kontext einer Untersuchung von Millier et al. aus dem Jahr 2013. Diese prognostizierten damals den zu erwartenden ökonomischen Einfluss des OTC-Switches eines Triptans für sechs europäische Länder, darunter Deutschland. Sie errechneten anhand eines Modells, dass die jährlichen Arzneimittelausgaben für Triptane in Deutschland von rund 67,4 Mio.

Euro auf rund 53,9 Mio. Euro sinken würden, wenn ein Triptan aus der Verschreibungspflicht entlassen würde. Dies entspräche einem Rückgang der Arzneimittelausgaben um rund 20 %. Zumindest für den OTC-Switch von Sumatriptan lassen sich diese prognostizierten Einsparungen jedoch nicht bestätigen. Vielmehr kam es sogar zu einem Kostenanstieg, der durch Verschiebungen bei der angewendeten Darreichungsform begründet ist.

## 7 Fazit und Ausblick

Für die Entlassung von Wirkstoffen aus der Verschreibungspflicht fehlen bislang detaillierte Vorgaben. Die in der EU-Switch-Leitlinie angegebenen Kriterien bilden zwar zahlreiche Aspekte ab, bedienen sich jedoch unbestimmter Begriffe, sodass eine Konkretisierung wünschenswert ist. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Rationalisierung der Bewertung von OTC-Switches grundsätzlich möglich ist, auch in Form eines Ampelschemas. Zudem zeigt die prospektive Bewertung ausgewählter Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen anhand eines solchen Ampelschemas, dass weitere OTC-Switches denkbar sind, wenngleich das Potenzial begrenzt erscheint.

Für die Entlassung von Wirkstoffen aus der Verschreibungspflicht spricht, dass bei den beiden in dieser Arbeit retrospektiv betrachteten Beispielen keine negativen Auswirkungen auf die AMTS sichtbar waren. Bei diesem wichtigen Aspekt der Versorgungsqualität gab es folglich keine Hinweise auf eine Verschlechterung durch OTC-Switches. Die Ergebnisse sollten jedoch aufgrund ihrer Unsicherheiten möglichst anhand einer größeren Datenbasis als der einer einzelnen Krankenkasse geprüft werden. Die Arbeit zeigt zudem, dass sich durch die Entlassung eines Wirkstoffs aus der Verschreibungspflicht die Art der Versorgung ändern kann, was beispielhaft sowohl anhand der Gruppe der Antihistaminika als auch beim Wirkstoff Sumatriptan deutlich wurde. Während sich in der Wirkstoffgruppe der oralen Antihistaminika nach dem OTC-Switch von Desloratadin eine Verschiebung im Verordnungsgeschehen hin zu den noch verschreibungspflichtigen Wirkstoffen zeigte, fiel bei Sumatriptan nach der teilweisen Entlassung aus der Verschreibungspflicht eine Tendenz zu teureren Darreichungsformen auf. Beides ist hinsichtlich des gemäß § 12 SGB V geltenden Wirtschaftlichkeitsgebots mindestens fragwürdig.

Kritisch zu sehen ist daher die pauschale Postulierung relevanter Einsparungen für die GKV durch OTC-Switches. Es kristallisierten sich drei entscheidende Faktoren dafür heraus, ob Versicherte trotz eines OTC-Switches ein Arzneimittel weiterhin als Kassenleistung erhalten: der Umfang des OTC-Switches, etwaige Ausnahmeregelungen in der AM-RL und mögliche Ausweicheffekte auf andere, verschreibungspflichtige Alternativen. Dementsprechend variiert das Einsparpotenzial bei OTC-Switches. Für die beiden in dieser Arbeit analysierten Wirkstoffe waren hinsichtlich der Arzneimittelkosten nur geringe, respektive gar keine Einsparungen festzustellen. Für eine evidenzbasierte Diskussion zu OTC-Switches sollten daher umfangreichere Analysen der tatsächlichen ökonomischen Auswirkungen durchgeführt werden, idealerweise unter Einbeziehung weiterer Kostenfaktoren wie beispielsweise des Arzthonorars.

## 8 Literaturverzeichnis

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH (2003). arznei-telegramm® | Kurz und bündig: Ergotamin weiterhin im Handel, aber 700% teurer. [https://www.arznei-telegramm.de/html/2003\\_08/0308078\\_03.html](https://www.arznei-telegramm.de/html/2003_08/0308078_03.html), letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2021a). Wirkstoffdossier Benzoylperoxid, Bearbeitungsdatum: April 2021. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2021b). Wirkstoffdossier Cimetidin, Bearbeitungsdatum: Juli 2021. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2021c). Wirkstoffdossier Sumatriptan, Bearbeitungsdatum: Oktober 2021. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2021d). Wirkstoffdossier Tizanidin, Bearbeitungsdatum: Juni 2021. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2022a). Wirkstoffdossier Desloratadin, Bearbeitungsdatum: Juli 2022. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2022b). Wirkstoffdossier Rizatriptan, Bearbeitungsdatum: November 2022. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023a). Interaktionen Agopton®. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023b). Interaktionen Budesonid 1A Pharma® 64 Mikrogramm/Sprühstoß. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023c). Interaktionen Cimetidin acis®. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023d). Interaktionen Desloratadin TAD® 5 mg Filmtabletten. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023e). Interaktionen Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023f). Interaktionen Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023g). Interaktionen Ergo-Kranit® Migräne. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023h). Interaktionen Hansaplast Hornhaut-Pflaster, 0,57 g wirkstoffhaltiges Pflaster. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023i). Interaktionen Limptar® N Filmlipetten Filmlipetten. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023j). Interaktionen Maxalt® 5 mg. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023k). Interaktionen Ortoton Recordati® 750 mg. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023l). Interaktionen Sirdalud®. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023m). Interaktionen Sumatriptan-ratiopharm® bei Migräne 50 mg Filmlipetten. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023n). Interaktionen Telfast® 120 mg. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023o). Wirkstoffdossier Budesonid, Bearbeitungsdatum: September 2023. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023p). Wirkstoffdossier Clindamycin, Bearbeitungsdatum: September 2023. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023q). Wirkstoffdossier Ergotamin, Bearbeitungsdatum: April 2023. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023r). Wirkstoffdossier Fexofenadin, Bearbeitungsdatum: Juli 2023. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023s). Wirkstoffdossier Lansoprazol, Bearbeitungsdatum: Mai 2023. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

ABDA Datenbank (2023t). Wirkstoffdossier Salicylsäure, Bearbeitungsdatum: März 2023. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Ahmed A, Clarke JO (2022). Proton Pump Inhibitors (PPI). Treasure Island (FL). StatPearls Publishing.

Altmeyer P, Bacharach-Buhles M (2021). Erythrodermia psoriatica. <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/erythrodermia-psoriatica-1280>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

AMK – Arzneimittelkommission der Apotheker (2019). 36/19 Informationen der Hersteller: Rote-Hand-Brief zu Retinoid-haltigen Arzneimitteln (teilweise ▼): Teratogenität und neuropsychiatrische Erkrankungen. <https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk-nachrichten/detail/36-19-informationen-der-hersteller-rote-hand-brief-zu-retinoid-haltigen-arzneimitteln-teilweise-teratogenitaet-und-neuropsychiatrische-erkrankungen/>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Arisi E, Bauer C, Farris M et al. (2022). The views of women and pharmacists on the desirability of a progestogen-only pill over the counter. Results of a survey in Germany, Italy and Spain. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 27(6): 494–503.

Auffenberg E, Hedrich UB, Barbieri R et al. (2021). Hyperexcitable interneurons trigger cortical spreading depression in an Scn1a migraine model. *JCI* 131(21): 1–13.

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Medizinisch Wissenschaftlichen Fachgesellschaften e.V. (2020). Angemeldetes Leitlinienvorhaben „Allergische Rhinitis“, AWMF-Registernummer 061 - 014. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/061-014.html>, letzter Zugriff: 31.10.2021.

Aygun N, Uludag M (2020). Pheochromocytoma and Paraganglioma: From Epidemiology to Clinical Findings. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 54(2): 159–168.

BAH – Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (2014). Der Arzneimittelmarkt in Deutschland. Zahlen und Fakten. [https://www.bah-bonn.de/redakteur\\_filesystem/public/BAH-Zahlenbroschuere\\_2014\\_final.pdf](https://www.bah-bonn.de/redakteur_filesystem/public/BAH-Zahlenbroschuere_2014_final.pdf), letzter Zugriff: 16.10.2023.

BAH – Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (2018). Von der Verschreibungs- zur Apothekenpflicht. [https://www.bah-bonn.de/index.php?id=2&type=565&file=redakteur\\_filesystem/public/20180606\\_BAH\\_switches\\_D\\_web.pdf](https://www.bah-bonn.de/index.php?id=2&type=565&file=redakteur_filesystem/public/20180606_BAH_switches_D_web.pdf), letzter Zugriff: 16.10.2023.

Barrenberg E, Garbe E (2017). From prescription-only (Rx) to over-the-counter (OTC) status in Germany 2006-2015: pharmacological perspectives on regulatory decisions. *Eur J Clin Pharmacol* 73(7): 901–910.

Baumert J-H (14.02.2017). eMedpedia | Kreislaufinsuffizienz: Ursachen und Kompensation. Springer Medizin.

Beck R, Sorge M, Schneider A et al. (2018). Current Approaches to Epistaxis Treatment in Primary and Secondary Care. *Dtsch Arztebl Int* 115(1): 12–22.

Bertogg-Seegers K, Kuntzen T (2013). Lebererkrankungen. In: Lüscher TF, Lüscher T, Steffel J, Fried M, Manns MP, Rogler G (Hrsg.). *Magen-Darm-Trakt. Mit 34 Tabellen*. Berlin, Heidelberg. Springer. 103–139.

Bettendorf P (2018). Evaluierung der wissenschaftlichen und gesetzlichen Voraussetzungen zur Entlassung von Arzneistoffen aus der Verschreibungspflicht (Rx/OTC-Switch) in Europa und Deutschland anhand mehrerer Fallbeispiele. Marburg. Philipps-Universität Marburg.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2013). Pressemitteilung 04/13 – Transparenz bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen: Datenbank mit Verdachtsmeldungen jetzt öffentlich zugänglich. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2013/pm04-2013.html>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2015a). Bekanntmachung von Empfehlungen zur Gestaltung von Packungsbeilagen nach § 11 des Arzneimittelgesetzes (AMG) für Humanarzneimittel (gemäß § 77 Absatz 1 AMG) und zu den Anforderungen von § 22 Absatz 7 Satz 2 AMG (Überprüfung der Verständlichkeit von Packungsbeilagen) vom 14. April 2015. [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/natVerf/bm-zul-20150414-packungsbeilagen\\_2015-pdf.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/natVerf/bm-zul-20150414-packungsbeilagen_2015-pdf.pdf?__blob=publicationFile), letzter Zugriff: 16.10.2023.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2015b). Chinin gegen nächtliche Wadenkrämpfe (Limptar® N): Bescheid des BfArM zu Änderungen der Produktinformation, einschließlich Einschränkung der Indikation, u.a. wegen des Risikos für schwere Blutbildveränderungen (Thrombozytopenien) im Rahmen eines nationalen Stufenplanverfahrens. [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/a-f/chinin-stp.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/chinin-stp.html), letzter Zugriff: 16.10.2023.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2019). 81. Sitzung (27. Juni 2019) – Ergebnisprotokoll. Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht nach § 53 Absatz 2 AMG. <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/>

Pharmakovigilanz/Ausschuesse-und-Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/81Sitzung/protokoll\_81.html?nn=594592, letzter Zugriff: 16.10.2023.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2022a). ATC/DDD Version 2022. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2022.html>, letzter Zugriff: 26.07.2023.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2022b). ICD-10-GM. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification. [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/_node.html), letzter Zugriff: 01.11.2022.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2022c). Ranitidin: EMA überprüft ranitidinhaltige Arzneimittel aufgrund des Nachweises von N-Nitrosodimethylamin (NDMA). [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/m-r/ranitidin.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/ranitidin.html), letzter Zugriff: 16.10.2023.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023a). 87. Sitzung (11. Juli 2023) – Kurzprotokoll. Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht nach § 53 Absatz 2 AMG. [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ausschuesse-und-Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/87Sitzung/kurzprotokoll\\_87.html?nn=594592](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ausschuesse-und-Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/87Sitzung/kurzprotokoll_87.html?nn=594592), letzter Zugriff: 23.07.2023.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023b). Arzneimittelinformationssystem AMIce – Öffentlicher Teil. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023c). Verschreibungspflicht. [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ausschuesse-und-Gremien/Verschreibungspflicht/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ausschuesse-und-Gremien/Verschreibungspflicht/_node.html), letzter Zugriff: 16.10.2023.

Bilharz C (2013). DAZ.online | Thyreotoxikose. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2013/daz-15-2013/thyreotoxikose>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

BMBF – Bundesministerium für Bildung und Forschung (2023). Herz-Kreislauf-Erkrankungen - DLR Gesundheitsforschung. <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/herz-kreislauf-erkrankungen-6297.php>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Bousquet J, Anto JM, Bachert C et al. (2020). Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers* 6(95): 1–17.



Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E et al. (2013). Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 56(1): 656–660.

BZgA – Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (2019). Neue BZgA-Studiendaten: Verhütungsverhalten Erwachsener. <https://www.bzga.de/aktuelles/2019-09-19-neue-bzga-studiendaten-verhuetungsverhalten-erwachsener/>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Carnovale C, Battini V, Gringeri M et al. (2022). Safety of fexofenadine and other second-generation oral antihistamines before and after the removal of the prescription requirement in Italy and other European countries: A real-world evidence study and systematic review. World Allergy Organ J 15(7): e100658.

Däbritz J, Gerner P, Enninger A et al. (2017). Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. Dtsch Arztebl Int 114(19): 331–338.

DAV – Deutscher Apothekerverband (2023). DAV-Wirtschaftsforum 2023. Zwei Wahrheiten können sich nie widersprechen (Galileo Galilei). [https://www.abda.de/fileadmin/user\\_upload/assets/Pressetermine/2023/DAV-WiFo-2023/Apothekenwirtschaftsbericht\\_2023\\_DAV\\_Wirtschaftsforum.pdf](https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Pressetermine/2023/DAV-WiFo-2023/Apothekenwirtschaftsbericht_2023_DAV_Wirtschaftsforum.pdf), letzter Zugriff: 16.10.2023.

DAZ.online (2015). Glaeske plädiert für Beratungshonorar. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2015/09/15/Glaeske-pladiert-fur-Beratungshonorar>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Deichl AS, Edelmann F (2021). Chronische Herzinsuffizienz: Selten isoliert, daher fordernd.

Destatis – Statistisches Bundesamt (2023). Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen und Geschlecht. Erstergebnisse des Mikrozensus 2021. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-rauchverhalten.html#95630>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (2016). S1-Leitlinie Crampi/Muskelkrampf, AWMF-Registernummer: 030/037. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-037>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (2020). S1-Leitlinie „Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien“, AWMF-Registernummer 030 - 051. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-051.html>, letzter Zugriff: 31.10.2021.

DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.; DMKG – Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (2018). S1-Leitlinie „Therapie der Migräne-attacke und Prophylaxe der Migräne“, AWMF-Registernummer 030 - 057. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-057.html>, letzter Zugriff: 31.10.2021.

Digimed Verlag GmbH (2023). ONKO-Internetportal | Ursache, Häufigkeit und Symptome von neuroendokrinen Tumoren. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/neuroendokrine-tumoren/haeufigkeit-ursache-und-sympt.html>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Dinulos JGH (2021). Schwielen und Hühneraugen - Erkrankungen der Haut - MSD Manual Profi-Ausgabe. <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/erkrankung-en-der-haut/verhornungsst%C3%B6rungen/schwielen-und-h%C3%BChneraugen>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Dittmann A (2021). Pschyrembel Online | Aura. <https://www.pschyrembel.de/Aura/K037L/doc/>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

El-Tawil S, Al Musa T, Valli H et al. (2015). Quinine for muscle cramps. Cochrane Database Syst Rev 1(4): 1-67.

EMA – European Medicines Agency (2003). ICH Topic E 2 D. Post Approval Safety Data Management. Note for Guidance on Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/3945/03). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2d-post-approval-safety-data-management>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

EMA – European Medicines Agency (2023). Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen: Suche. [https://www.adrreports.eu/de/search\\_subst.html#](https://www.adrreports.eu/de/search_subst.html#), letzter Zugriff: 16.10.2023.

Escher M (2022). Pschyrembel Online | Antibiotika-assoziierte Kolitis. <https://www.pschyrembel.de/Antibiotika-assoziierte%20Kolitis/K0BVW>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Europäische Kommission (2006a). A guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/switchguide\\_160106\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/switchguide_160106_en.pdf), letzter Zugriff: 23.09.2018.

Europäische Kommission (2006b). A guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/switchguide\\_160106\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/switchguide_160106_en.pdf), letzter Zugriff: 16.10.2023.

Fachinformation Agopton® 15 mg/30 mg Kapseln (2023). Fachinformation Agopton® 15 mg/30 mg Kapseln, Stand der Information: März 2023. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Aknefug® Oxid Mild 3 %/5 %/10 % (2021). Fachinformation Aknefug® Oxid Mild 3 %/5 %/10 %, Stand der Information: Juli 2021. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Aquacort® 50 Mikrogramm (2019). Fachinformation Aquacort® 50 Mikrogramm, Stand der Information: März 2019. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Budesonid 1A Pharma® (2022). Fachinformation Budesonid 1A Pharma® 64 Mikrogramm/Sprühstoß, Stand der Information: Februar 2022. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Cimetidin acis® (2020). Fachinformation Cimetidin acis®, Stand der Information: März 2020. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Desloratadin TAD® 5 mg Filmtabletten (2022). Fachinformation Desloratadin TAD® 5 mg Filmtabletten, Stand der Information: September 2022. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel (2021). Fachinformation Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, Stand der Information: Februar 2021. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Duphamycin Meta® (2020). Fachinformation Duphamycin Meta®, Stand der Information: Juni 2020. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Dymista® Nasenspray (2018). Fachinformation Dymista® Nasenspray, Stand der Information: März 2018. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 31.10.2021.

Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel (2023). Fachinformation Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel, Stand der Information: Mai 2023. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Ergo-Kranit® Migräne (2023). Fachinformation Ergo-Kranit® Migräne, Stand der Information: Februar 2023. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Fenistil® Tropfen (2021). Fachinformation Fenistil® Tropfen, Stand der Information: Oktober 2021. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Limptar® N Filmtabletten (2022). Fachinformation Limptar® 50 Filmtabletten, Stand der Information: Dezember 2022. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 19.10.2023.

Fachinformation Loratadin Accord® 10 mg Tabletten (2022). Fachinformation Loratadin Accord® 10 mg Tabletten, Stand der Information: Juli 2022. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Maxalt® (2021). Fachinformation Maxalt® 5 mg/Maxalt® 10 mg, Stand der Information: Februar 2021. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Mometason ADGC® (2023). Fachinformation Mometason ADGC® 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension. Stand der Information: August 2023. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Morphin VIER PS Pharma® 100 mg retard (2023). Fachinformation Morphin VIER PS Pharma® 100 mg retard, Stand der Information: Januar 2023. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Myopridin® 3mg Tabletten (2021). Fachinformation Myopridin® 3mg Tabletten, Stand der Information: September 2021. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 31.10.2021.

Fachinformation Norflex® 100 mg Retardtabletten (2020). Fachinformation Norflex® 100 mg Retardtabletten, Stand der Information: Oktober 2020. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 31.10.2021.

Fachinformation Novalgin® Filmtabletten (2019). Fachinformation Novalgin® Filmtabletten, Stand der Information: Juli 2019. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 31.10.2021.

Fachinformation Ortoton Recordati® 750 mg (2021). Fachinformation Ortoton Recordati® 750 mg, Stand der Information: März 2021. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 31.10.2021.

Fachinformation Otri-Allergie Nasenspray Fluticason (2020). Fachinformation Otri-Allergie Nasenspray Fluticason. Stand der Information: Juni 2020. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Singulair® (2020). Fachinformation Singulair®, Stand der Information: April 2020. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 31.10.2021.

Fachinformation Sirdalud® (2021). Fachinformation Sirdalud®, Stand der Information: Mai 2021, letzter Zugriff: 31.10.2021.

Fachinformation Sumatriptan-ratiopharm® bei Migräne 50 mg (2021). Fachinformation Sumatriptan-ratiopharm® bei Migräne 50 mg Filmtabletten, Stand der Information: Juli 2021. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Telfast® 120 mg (2022). Fachinformation Telfast® 120 mg, Stand der Information: Juli 2022. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Fachinformation Telfast® 180 mg (2022). Fachinformation Telfast® 180 mg, Stand der Information: Juli 2022. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

FDA – U.S. Food and Drug Administration (2016). Drug Safety Communication: FDA warns of rare but serious hypersensitivity reactions with certain over-the-counter topical acne products. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-rare-serious-hypersensitivity-reactions-certain-over-counter>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

FDA – U.S. Food and Drug Administration (2019). Highlights of prescribing information. QALAQVIN (quinine sulfate) capsules, for oral use. Revised 6/2019. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/021799s029lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021799s029lbl.pdf), letzter Zugriff: 16.10.2023.

FDA – U.S. Food and Drug Administration (2021). FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers>, letzter Zugriff: 25.08.2023.

FDA – U.S. Food and Drug Administration (2023). FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard. <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>, letzter Zugriff: 25.08.2023.

Fleischmann-Struzek C, Mikolajetz A, Schwarzkopf D et al. (2018). Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. *Intensive Care Med* 44(11): 1826–1835.

Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W et al. (2014). EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 28(6): 1753–1773.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-

Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen H1-Antagonisten, Gruppe 5A, in Stufe 3 nach § 35 Abs. 1 SGB V. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3620/2016-02-18\\_AM-RL-IX-X\\_H1-Antagonisten\\_G5AS3\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3620/2016-02-18_AM-RL-IX-X_H1-Antagonisten_G5AS3_TrG.pdf), letzter Zugriff: 16.10.2023.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage I - OTC-Übersicht vom 16. August 2018. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5190/2018-08-16\\_AM-RL-OTC\\_nasale-Glukokortikoi\\_de\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5190/2018-08-16_AM-RL-OTC_nasale-Glukokortikoi_de_TrG.pdf), letzter Zugriff: 16.10.2023.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2023a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 12 Absatz 11. <https://www.g-ba.de/beschluesse/6181/>, letzter Zugriff: 14.10.2023.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2023b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 12 Absatz 11. <https://www.g-ba.de/beschluesse/6181/>, letzter Zugriff: 14.10.2023.

Gebrauchsinformation Hansaplast® Hornhaut-Pflaster (2013). Gebrauchsinformation: Information für Anwender. Hansaplast® Hornhaut-Pflaster, 0,57 g wirkstoffhaltiges Pflaster. Letzte Überarbeitung: Juni 2013. <https://portal.dimdi.de/amguifree/>, letzter Zugriff: 26.03.2023.

Gemeinsame Arbeitsgruppe Arzneimittel der Kassenärztlichen Vereinigung Niedersachsen und der Verbände der gesetzlichen Krankenkassen Niedersachsen (2023). Rezept-Info: Entlassung aus der Verschreibungspflicht – Was kann weiterhin verordnet werden? [https://www.kvn.de/internet\\_media/Mitglieder/Verordnungen/Arzneimittel/Ver%C3%B6ffentlichungen/Rezept\\_Info\\_+OTC\\_Switch-p-26884.pdf](https://www.kvn.de/internet_media/Mitglieder/Verordnungen/Arzneimittel/Ver%C3%B6ffentlichungen/Rezept_Info_+OTC_Switch-p-26884.pdf), letzter Zugriff: 16.10.2023.

Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C et al. (2016). The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int* 113(6): 85–91.

GKV-SV – GKV-Spitzenverband (2023). Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen, Stand: 01.07.2023. Festbetragslinien für bekannte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombinationen für alle Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V. [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/arzneimittel\\_festbetrage\\_1/festbetrage\\_weitere\\_uebersichten\\_/Linien\\_20230701\\_sort\\_FB-Gruppe.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbetrage_1/festbetrage_weitere_uebersichten_/Linien_20230701_sort_FB-Gruppe.pdf), letzter Zugriff: 16.10.2023.

Glaeske G, Broich K, Dicheva-Radev et al. (2020). Innovationsreport 2020. Auswertungsergebnisse von Routinedaten der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2017 bis 2018. Bremen. Selbstverlag.

Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E et al. (2013). Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 56(1): 650–655.

hkk – Handelskrankenkasse (2023). Über die hkk. <https://www.hkk.de/ueberuns/ueber-die-hkk-wichtige-unternehmensdaten-bankverbindung-beitraege-finanzinformationen-unternehmensbereiche>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Hockenhull J, Wood DM, Fonseca F et al. (2022). The association between the availability of over the counter codeine and the prevalence of non-medical use. Eur J Clin Pharmacol 78(6): 1011–1018.

Hokkanen E, Waltimo O, Kallanranta T (1978). Toxic effects of ergotamine used for migraine. Headache 18(2): 95–98.

Hollstein, G (2021a). Pschyrembel Online | Hemiplegische Migräne. <https://www.pschyrembel.de/Hemiplegische%20Migr%C3%A4ne/B06E6>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Hollstein, G (2021b). Pschyrembel Online | Migräne mit Hirnstammaura. <https://www.pschyrembel.de/Migr%C3%A4ne%20mit%20Hirnstammaura/B06E8/doc/>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

INSERM – Institut national de la santé et de la recherche médicale (2006). Orphanet: Glukose-Galaktose-Malabsorption. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=10398&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Glucose-Galactose-Malabsorption&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Glucose-galactose-malabsorption&title=Glucose-galactose-malabsorption&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=10398&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Glucose-Galactose-Malabsorption&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Glucose-galactose-malabsorption&title=Glucose-galactose-malabsorption&search=Disease_Search_Simple), letzter Zugriff: 16.10.2023.

INSERM – Institut national de la santé et de la recherche médicale (2014). Orphanet: Myasthenia gravis. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=DE&Expert=589](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=589), letzter Zugriff: 16.10.2023.

IQTiG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (2023). Was verstehen wir unter guter Versorgungsqualität? <https://iqtig.org/das-iqtig/rahmenbedingungen/wie-definieren-wir-gute-qualitaet/>, letzter Zugriff: 25.08.2023.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021a). Gesundheitsinformation.de | Koronare Herzkrankheit (KHK). <https://www.gesundheitsinformation.de/koronare-herzkrankheit-khk.html>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021b). Gesundheitsinformation.de | Lippenherpes. <https://www.gesundheitsinformation.de/lippenherpes.html>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021c). Gesundheitsinformation.de | Neurodermitis (atopisches Ekzem). <https://www.gesundheitsinformation.de/neurodermitis-atopisches-ekzem.html>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021d). Gesundheitsinformation.de | Sodbrennen und Refluxkrankheit. <https://www.gesundheitsinformation.de/sodbrennen-und-refluxkrankheit.html>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022a). Gesundheitsinformation.de | Arzneimittelbedingte Kopfschmerzen. <https://www.gesundheitsinformation.de/arzneimittelbedingte-kopfschmerzen.html>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022b). Gesundheitsinformation.de | Wie unterscheiden sich verschiedene Kopfschmerzformen? <https://www.gesundheitsinformation.de/wie-unterscheiden-sich-verschiedene-kopfschmerzformen.html>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023). Gesundheitsinformation.de | Epilepsie. <https://www.gesundheitsinformation.de/epilepsie.html>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Iro H, Brüggemann S (2018). Psyhyrembel Online | Tinnitus. <https://www.psyhyrembel.de/Tinnitus/KOFMQ>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Italia S, Schröder-Bäck P, Brand H (2020). Switching emergency contraceptives to non-prescription status and unwanted pregnancy among adult and teenage women: A long-term European comparative study. *SEEJPH* 13(1): 1–16.

James C, Harfouche M, Welton NJ et al. (2020). Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ* 98(5): 315–329.

Klimek L, Bachert C, Pfaar O et al. (2019). ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergo J Int* 28(7): 255–276.



Koop H, Fuchs KH, Labenz J et al. (2014). S2k-Leitlinie „Gastroösophageale Refluxkrankheit“ unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Registernummer 021-013. *Z Gastroenterol* 52(11): 1299–1346.

Lauer-Fischer (2023). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Leyden J, Levy S (2001). The development of antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. *Cutis* 67(2 Suppl): 21–24.

May U, Bauer C, Schneider-Ziebe A et al. (2023). Self-Medication in Europe: Economic and Social Impact on Individuals and Society. *Gesundh Ökon Qual Manag* (online).

McCormick I, James C, Welton NJ et al. (2021). Incidence of Herpes simplex virus keratitis and other ocular disease: Global review and estimates. *Ophthalmic Epidemiol* 1–10.

Memiş D, Sahin S, Karaçayir Y et al. (2007). Anaphylactic reaction to lansoprazole. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 35209–211.

Memon RJ, Tiwari V (2022). Angioedema. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing.

Menculini G, Chipi E, Paolini Paoletti F et al. (2021). Insights into the Pathophysiology of Psychiatric Symptoms in Central Nervous System Disorders: Implications for Early and Differential Diagnosis. *Int J Mol Sci* 22(9): 4440.

Merck (2023). Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. Methocarbamol, Version 8.4. <https://www.sigmaaldrich.com/DE/de/sds/usp/1412008>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Millier A, Cohen J, Toumi M (2013). Economic impact of a triptan Rx-to-OTC switch in six EU countries. *PLoS One* 8(12): e84088.

Moll, D (2023). Rezeptpflicht – eine Waffe im Kampf gegen Resistenzen und für die Umwelt? <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2023/07/06/rezeptpflicht-nbsp-span-span-nbsp-span-span-eine-waffe-im-kampf-gegen-resistenzen-und-fuer-die-umwelt-span-span-nbsp-span-span-nbsp>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

MSD – Merck Sharp & Dohme (2023). Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. Cimetidine Formulation, Version 2.0. [https://www.merck.com/docs/product/safety-data-sheets/ah-sds/Cimetidine%20Formulation\\_AH\\_CH\\_DE.pdf](https://www.merck.com/docs/product/safety-data-sheets/ah-sds/Cimetidine%20Formulation_AH_CH_DE.pdf), letzter Zugriff: 16.10.2023.

- Müller MU (26.01.2018). Pharma: Nase läuft, Geschäft läuft. DER SPIEGEL.
- Nast A, Bayerl C, Borelli C et al. (2010). S2k-Leitlinie zur Therapie der Akne. J Deutsche Derma Gesell 8(Suppl 2): 1-59.
- Nast A, Dréno B, Bettoli V et al. (2016). European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. JEADV 30(8): 1261–1268.
- Organon (2021). Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. Rizatriptan Formulation, Version 3.5. [https://www.organon.com/docs/product/safety-data-sheets/Rizatriptan%20Formulation\\_HH\\_AT\\_DE.pdf](https://www.organon.com/docs/product/safety-data-sheets/Rizatriptan%20Formulation_HH_AT_DE.pdf), letzter Zugriff: 16.10.2023.
- Orlova Y, Rizzoli P, Loder E (2018). Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome. JAMA Neurology 75(5): 566–572.
- Ott, SR. (2016). Infektionen der oberen Atemwege. [https://www.springermedizin.de/emedpedia/dgim-innere-medizin/infektionen-der-oberen-atemwege?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1\\_377](https://www.springermedizin.de/emedpedia/dgim-innere-medizin/infektionen-der-oberen-atemwege?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1_377), letzter Zugriff: 16.10.2023.
- Panerai AE (2013). Is migraine a disorder of the central nervous system? Neurol Sci 34(Suppl 1): 33-5.
- PEI – Paul-Ehrlich-Institut (2014). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1/2014. <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2014/1-2014.html>, letzter Zugriff: 16.10.2023.
- Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Universitätsmedizin Berlin (2023). Embryotox – Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Adapalen. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/adapalen/>, letzter Zugriff: 16.10.2023.
- Product Monograph Allegra® (2019). Product Monograph Allegra® 12 Hour, Allegra® 24 Hour, Date of Revision: November 7, 2019. <https://products.sanofi.ca/en/allegra.pdf>, letzter Zugriff: 16.10.2023.
- Product Monograph Pulmicort® Turbohaler (2017). Product Monograph Pulmicort® Turbohaler. Dry Powder for Oral Inhalation 100 mcg, 200 mcg, and 400 mcg / metered dose. Date of Revision: November 8, 2017. <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/downloads/productinformation/pulmicort-turbuhaler-product-monograph-en.pdf>, letzter Zugriff: 16.10.2023.
- Puissegur-Lupo ML (1985). Acne vulgaris. Treatments and their rationale. Postgrad Med 78(7): 76-80.

Rahman MM, Basta T, Teng J et al. (2022). Structural mechanism of muscle nicotinic receptor desensitization and block by curare. *Nat Struct Mol Biol* 29(4): 386–394.

RKI – Robert-Koch-Institut (2017). *Journal of Health Monitoring* 2017/1. [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/JoHM/2017/JoHM\\_Inhalt\\_17\\_01.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/JoHM/2017/JoHM_Inhalt_17_01.html), letzter Zugriff: 16.10.2023.

RKI – Robert-Koch-Institut (2022). *Influenza – Häufig gestellte Fragen und Antworten zur Grippe*. [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Influenza/FAQ\\_Liste.html](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Influenza/FAQ_Liste.html), letzter Zugriff: 22.08.2023.

RKI – Robert-Koch-Institut (2023a). *Berichte zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland*. RKI-Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2021. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Archiv\\_Berichte\\_TB\\_in\\_Dtl\\_tab.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Archiv_Berichte_TB_in_Dtl_tab.html), letzter Zugriff: 16.10.2023.

RKI – Robert-Koch-Institut (2023b). *Gesundheit A-Z - Herz-Kreislauf-Krankheiten*. [https://www.rki.de/DE/Content/GesundAZ/H/Herz\\_Kreislauf\\_Erkrankungen/Herz\\_Kreislauf\\_Erkrankungen\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/GesundAZ/H/Herz_Kreislauf_Erkrankungen/Herz_Kreislauf_Erkrankungen_node.html), letzter Zugriff: 16.10.2023.

Rutkowski K, Wagner A, Mirakian R et al. (2019). Immediate Hypersensitivity to Clindamycin: Rare, But Not Impossible. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7(1): 334–335.

Schmiedl S, Rottenkolber M, Hasford J et al. (2014). Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study. *Drug safety* 37(4): 225–235.

Sibrack J, Hammer R (2022). *Methocarbamol*. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing.

Sigma-Aldrich (2022). *Safety Data Sheet according to Regulation (EC) No. 1907/2006. Adapalene, Version 7.1*. <https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/retriever.do?country=US&language=LT&productNumber=A7486&brand=SIGMA>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA et al. (2013). Short-term treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1(5): 1-70.

Song P, Rudan D, Zhu Y et al. (2019). Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health* 7(8): e1020-e1030.

Statista GmbH (2023a). Anzahl der Geburten in Deutschland von 1991 bis 2022. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/235/umfrage/anzahl-der-geburten-seit-1993/>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Statista GmbH (2023b). Schwangerschaftsabbrüche in Deutschland bis 2022. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/232/umfrage/anzahl-der-schwangerschaftsabbrueche-in-deutschland/>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Stölzel U, Stauch T, Kubisch I (2021). Porphyrien. *Internist* 62(9): 937–951.

Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT (2017). Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2(10): 738–746.

Sturm A, Atreya R, Bettenworth D et al. (2022). Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – August 2021 – AWMF-Registernummer: 021-004. *Z Gastroenterol* 60(3): 332–418.

Summary of Product Characteristics Robaxin-750® (2017). Summary of Product Characteristics Robaxin-750®, 750mg film-coated tablets, Date of revision of the text: 31st July 2017. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/440/smpc>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

USZ – Universitätsspital Zürich (2023). Akne. <https://www.usz.ch/krankheit/akne/>, letzter Zugriff: 21.10.2023.

Wang Y, Zhao X, Jiang Y et al. (2015). Prevalence, knowledge, and treatment of transient ischemic attacks in China. *Neurology* 84(23): 2354–2361.

Weigel K, Volk GF, Müller A et al. (2016). Ein Jahr Epistaxisbehandlung in den Notfallambulanzen der Ostthüringer HNO-Kliniken. *Laryngorhinootologie* 95(12): 837–842.

WHO – World Health Organization (2023a). Herpes simplex virus. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

WHO – World Health Organization (2023b). VigiAccess. <https://www.vigiaccess.org/>, letzter Zugriff: 29.08.2023.

WIdO – Wissenschaftliches Institut der AOK (2018). PharMaAnalyst. Verordnungsdaten 2017. <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

WIdO – Wissenschaftliches Institut der AOK (2019). PharMaAnalyst. Verordnungsdaten 2018. <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

WIdO – Wissenschaftliches Institut der AOK (2020). PharMaAnalyst. Verordnungsdaten 2019. <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

WIdO – Wissenschaftliches Institut der AOK (2021). PharMaAnalyst. Verordnungsdaten 2020 (aktualisiert am 21.07.2021). <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/>, letzter Zugriff: 16.10.2023.

Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S et al. (2023). S3-Leitlinie Urtikaria. Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria - deutschsprachige Adaptation der internationalen S3-Leitlinie. J Deutsche Derma Gesell 21(1): 81–95.

## 9 Eigenständigkeitserklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig verfasst und keine anderen als die im Literaturverzeichnis angegebenen Quellen benutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder noch nicht veröffentlichten Quellen entnommen sind, sind als solche kenntlich gemacht. Die Zeichnungen oder Abbildungen in dieser Arbeit sind von mir selbst erstellt worden oder mit einem entsprechenden Quellennachweis versehen. Darüber hinaus wurden keine auf künstlicher Intelligenz basierenden text- oder sonstige inhaltsgenerierenden Hilfsmittel verwendet.

Die zu Prüfungszwecken beigelegte elektronische Version ist identisch mit der abgegebenen gebundenen Version.

Diese Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form noch bei keiner anderen Prüfungsbehörde eingereicht worden.

Bremen, 03.11.2023

---

## 10 Danksagung

Zunächst gilt der Dank posthum meinem ersten Betreuer Prof. Dr. Gerd Glaeske als Ideen- und Impulsgeber für die vorliegende Arbeit und nicht zuletzt auch als Wegbereiter für meine jetzige Tätigkeit in der GKV. Ein besonderer Dank gebührt zudem Prof. Dr. Bernd Mühlbauer, welcher nach Herrn Glaeskes bedauerlichem Tod ohne zu zögern die Betreuung übernommen hat. Vielen Dank für die sehr konstruktiven Hinweise und pragmatischen Vorschläge, welche die Arbeit „rund“ gemacht haben. In diesem Kontext danke ich auch Prof. Dr. Heinz Rothgang für seine Unterstützung dabei, dass die unter Herrn Glaeske begonnenen Promotionsverfahren weitergeführt werden konnten. Des Weiteren möchte ich ihm dafür danken, dass er sich als Zweitgutachter bereiterklärt hat.

Ebenfalls ein großes Dankeschön gilt Matthias Gennat für seinen wichtigen Hinweis zur Genehmigungspflicht eines Forschungsvorhabens und sein fachliches Know-how rund um die Datenauswertung. Herzlichen Dank auch an Rebecca Runte für ihre zusätzliche Unterstützung bei der Datenauswertung. Des Weiteren war Matthias Werner als hkk-interner Fürsprecher maßgeblich daran beteiligt, dass diese Arbeit mit Sekundärdaten unterfüttert werden konnte, wofür ich sehr dankbar bin.

Darüber hinaus danke ich Laura Buschmann, die mit hartnäckigem Wohlwollen immer wieder nach dem Bearbeitungsstand gefragt und mit einem Public-Health-geschulten Auge diese Arbeit gegengelesen hat. Ein ganz herzliches Dankeschön geht zudem an meine Eltern, die mich immer unterstützt und nie ganz die Hoffnung aufgegeben haben, dass die Dissertation eines Tages fertig wird. Vielen Dank zudem dafür, dass ihr aus ganz unterschiedlichen Blickwinkeln diese Arbeit kritisch gelesen habt. Abschließend danke ich Marcel Vonderau dafür, dass er fest an die Fertigstellung der Arbeit geglaubt und mich immer wieder motiviert hat. Danke zudem für all die fachlichen Diskussionen, deine Geduld und das Korrekturlesen.