

### 3.3 Antithrombotische Mittel (B01)

#### 3.3.1 Entwicklung der Indikationsgruppe

Zu dieser Indikationsgruppe gehören Mittel, welche die Gerinnungsneigung herabsetzen. Diese Arzneimittel werden überwiegend zur Vermeidung von Blutgerinnseln eingesetzt, die z.B. am Herzen zum Infarkt führen können, im Gehirn zum Schlaganfall, in der Lunge zur Embolie und in den Beinen zur Beinvenenthrombose. Wenn Patienten nach bestimmten Ereignissen, wie etwa einem Herzinfarkt, oder bei bestimmten Störungen, wie z.B. Vorhofflimmern, antithrombotische Mittel anwenden, wird das Risiko für das Auftreten weiterer Ereignisse gesenkt. Das heißt, es erleiden weniger Patienten einen erneuten Infarkt oder einen Schlaganfall.

Einige Wirkstoffe dieser Indikationsgruppe werden auch zur Auflösung von Blutgerinnseln verwendet, z.B. nach einem Herzinfarkt, um den Blutfluss in den betroffenen Gefäßen wiederherzustellen.

Eine funktionierende Blutgerinnung ist wichtig für den Verschluss und die Heilung blutender Gefäße. Die Verletzung eines Blutgefäßes setzt eine komplexe Gerinnungskaskade in Gang, an deren Ende die Bildung eines Thrombus (Blutgerinnsels) steht, der aus Thrombozyten und Fibrin besteht. An der Gerinnungskaskade sind zahlreiche Gerinnungsfaktoren beteiligt, die sich in einer bestimmten Abfolge aktivieren und letztlich zur Vernetzung des Fibrins führen. Die für die Gerinnung erforderliche Aggregation der Thrombozyten wird ebenfalls von zahlreichen Faktoren aktivierend oder hemmend beeinflusst.

Bei pathologisch veränderten Blutgefäßwänden, wie z.B. der Arteriosklerose, oder pathologisch verändertem Blutfluss, wie bei Vorhofflimmern, kann es auch ohne äußere Verletzung zur Thrombusbildung und embolischen Ereignissen kommen, die zum Verschluss von Blutgefäßen mit evtl. lebensbedrohlichen Folgen führen können.

Die antithrombotischen Mittel haben vier Hauptangriffspunkte:

- Sie können direkt oder indirekt die Aggregation der Thrombozyten hemmen.
- Sie können die Synthese von Blutgerinnungsfaktoren hemmen.
- Sie können direkt oder indirekt hemmend auf Gerinnungsfaktoren wirken.
- Sie können frisch gebildete Thromben wieder auflösen.

Welches Wirkprinzip zum Einsatz kommt, hängt von der bestehenden Erkrankung oder Störung ab.

Die Geschichte der antithrombotischen Mittel beginnt bereits im 19. Jahrhundert mit der Einführung der Acetylsalicylsäure (ASS). Die hemmende Wirkung von ASS auf die Thrombozytenaggregation wurde allerdings erst mehr als ein halbes Jahrhundert später – nämlich 1954 – entdeckt. Heute gilt ASS als Standardtherapie zur Thrombozytenaggregationshemmung z.B. nach einem Herzinfarkt.

Neben dem ASS haben sich zur **Thrombozytenaggregationshemmung** im Zusammenhang mit Erkrankungen der Koronargefäße vor allem die ADP-P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten durchgesetzt. Deren erster Vertreter war das 1980 eingeführte Ticlopidin. Dieses wird jedoch heute nicht mehr angewendet, weil das Risiko einer Schädigung des blutbildenden Systems besteht. Weitere ADP-P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten folgten: 1988 das Clopidogrel, 2009 das Prasugrel und 2011 das Ticagrelor. Bis auf Ticagrelor binden alle bis dahin verfügbaren ADP-P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten irreversibel an den ADP-P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor auf den Thrombozyten. Eine weitere Besonderheit von Ticagrelor ist, dass es nicht erst metabolisch aktiviert werden muss, sondern seine Wirkung direkt entfalten kann.

1928 wurde erstmals Heparin beim Menschen eingesetzt. Die routinemäßige Anwendung zur kurzfristigen Thromboseprophylaxe, z.B. nach Operationen, begann jedoch erst in

Tab. 3.7 Neueinführungen in der Indikationsgruppe „B01 Antithrombotische Mittel“ im Zeitraum zwischen 2015 und 2019.

Quelle: IGES, eigene Recherche

Jahr	Wirkstoff	Therapieansatz	Anwendung
2015	Edoxaban	Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren	Blutgerinnungshemmung
2015	Cangrelor	ADP-P2Y <sub>12</sub> -Antagonisten	Thrombozytenaggregationshemmung
2018	Caplacizumab	Anti-von-Willebrand-Antikörper	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

den 1970er-Jahren. Mit Einführung der niedermolekularen Heparine im Jahr 1985 wurde die Anwendung wesentlich vereinfacht. Im Gegensatz zu dem bis dahin verfügbaren unfraktionierten Heparin ist bei niedermolekularem Heparin eine engmaschige Kontrolle von Gerinnungsparametern nicht erforderlich.

Einen weiteren wichtigen Entwicklungsstrang stellen die **gerinnungshemmenden Wirkstoffe** dar. Hier war der erste wichtige Meilenstein die Entdeckung des Dicumarols. Dieser Wirkstoff wurde isoliert, als man klären wollte, warum es bei Kühen nach dem Verzehr von Silagefutter zu hämorrhagischen Störungen kommen kam. Dicumarol wurde ab 1949 in Deutschland therapeutisch verwendet; seit den 1950er-Jahren sind die noch heute gebräuchlichen Abkömmlinge des Dicumarols, insbesondere das Phenprocoumon („Marcumar“), verfügbar. Cumarinderivate hemmen als Vitamin-K-Antagonisten verschiedene Gerinnungsfaktoren.

Die gezielte Hemmung einzelner Gerinnungsfaktoren wurde 1997 mit Einführung des ersten Hirudins, dem Lepirudin, möglich. Die Hirudine leiten sich aus Speichelproteinen von Blutegeln ab und müssen gespritzt werden. Als erster synthetischer Thrombinhemmer kam 2005 das Argatroban auf den Markt, das ebenfalls injiziert werden muss. Ein ganz wichtiger Meilenstein war daher die Einführung des ersten oral anwendbaren Thrombinhemmers Dabigatran im Jahr 2008. Zusammen mit dem Thrombinhemmer Rivaroxaban sowie den Faktor-Xa-Hemmern Apixaban und Edoxaban wird

die Gruppe dieser Arzneimittel als direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs) bezeichnet. Im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten ist ein Monitoring von Gerinnungsparametern während der Therapie mit DOAKs in der Regel nicht erforderlich.

In der Indikationsgruppe der Antithrombotischen Mittel wurden zwischen 2015 und 2019 insgesamt drei Wirkstoffe neu eingeführt. (» Tab. 3.7).

Edoxaban und Cangrelor gehören zur Teil-Indikationsgruppe der Mittel bei erhöhter Thrombozytenaggregationsneigung. Cangrelor wird als Infusion bei Patienten mit koronarer Herzkrankung angewendet, wenn eine perkutane Koronarintervention (therapeutischer Herzkatheter) durchgeführt werden soll. Cangrelor wirkt als ADP-P2Y<sub>12</sub>-Antagonist und hemmt die Thrombozytenaggregation. Es ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) und hemmt direkt den Gerinnungsfaktor Xa. Edoxaban kann zur Vermeidung von Thrombosen bzw. Behandlung von Thrombosen oder Embolien eingesetzt werden. Das in Bezug auf die Zielpopulation größte Anwendungsgebiet ist die Prophylaxe von Schlaganfällen und Embolien bei Vorhofflimmern.

Mit Caplacizumab steht erstmals ein Wirkstoff zur Verfügung, der spezifisch bei erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) wirkt. Bei dieser sehr seltenen Erkrankung ist die Funktion des Von-Willebrand-Faktors gestört, sodass es zur Bildung von Blutgerinnseln in kleinen Blutgefäßen kommt.

Wenn die Patienten nicht behandelt werden, nimmt die Erkrankung häufig einen tödlichen Verlauf.

### Teil-Indikationsgruppen

Von größter Bedeutung ist die Teil-Indikationsgruppe der Mittel bei erhöhter Neigung zur Bildung von Thromben und Thromboembolien (**Thrombozytenaggregationshemmer**). Die Wirkstoffe werden u. a. zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei einem akuten Koronarsyndrom, zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern oder zur Prävention und Behandlung von Thrombosen eingesetzt.

Die Mittel zur **Thrombolyse** werden zur Auflösung frischer Blutgerinnsel, z. B. bei einem Herzinfarkt oder Schlaganfall, eingesetzt. In der ambulanten Versorgung spielen sie fast keine Rolle.

Der angeborene **Protein-C-Mangel** ist eine seltene Erkrankung, die zu einer übermäßigen Gerinnung führt. Unter bestimmten Umständen ist bei diesen Patienten eine Substitution mit Protein C erforderlich.

Zur symptomatischen Behandlung kann bei **peripherer arterieller Verschlusskrankheit** Cilostazol als Mittel der zweiten Therapielinie eingesetzt werden.

Bei erworbener **thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP)**, die zu den sehr seltenen Erkrankungen zählt, kann der Antikörper Caplacizumab die Bildung der gefährlichen Blutgerinnsel hemmen.

### Therapieansätze

Nachfolgend wird auf die wichtigsten Therapieansätze der größten Teil-Indikationsgruppe, der Thrombozytenaggregationshemmer, eingegangen.

Zum Therapieansatz „**Acetylsalicylsäure**“ (**ASS**) gehören Wirkstoffe, die das Enzym Cyclo-

oxygenase hemmen. Die Cyclooxygenase ist ein Schlüsselenzym der Prostaglandinsynthese. In den verschiedensten Zellen des Organismus werden unterschiedliche Prostaglandine als lokal wirkende Gewebshormone produziert und können vielfältige, teilweise sogar gegensätzliche Wirkungen entfalten. Die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch ASS wird dadurch erreicht, dass bei Gabe des Wirkstoffs in geringer Dosis die Wirkung auf die Thrombozyten im Vordergrund steht. Durch Hemmung der Cyclooxygenase in den Blutplättchen wird vermindert Thromboxan gebildet. Da Thromboxan ein wichtiger Botenstoff zur Einleitung der Plättchenaggregation ist, führt die Hemmung der Thromboxansynthese zu einer verminderten Thrombozytenaggregation.

Die Thrombozytenaggregation wird über verschiedene Botenstoffe und Rezeptoren gesteuert, nicht nur durch Thromboxan, das über den gleichnamigen Rezeptor die Thrombozytenaggregation fördert. Ein weiterer Botenstoff, der zur Thrombozytenaggregation führt, ist das Adenosindiphosphat (ADP). ADP wird ebenfalls von Thrombozyten gebildet und bindet an den ADP-P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor auf den Thrombozyten, wodurch die zur Aggregation führenden Abläufe verstärkt werden. **ADP-P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten** verhindern die Bindung von ADP an seinen Rezeptor.

Die Blutgerinnung im Organismus wird durch eine komplexe Kaskade verschiedenster Gerinnungsfaktoren in Gang gesetzt und reguliert. Bei einer Reihe von Gerinnungsfaktoren ist die Synthese abhängig von dem als Co-Faktor wirkenden Vitamin K. Bei Hemmung der Vitamin-K-Funktion durch **Vitamin-K-Antagonisten** werden diese Gerinnungsfaktoren dosisabhängig vermindert synthetisiert. Durch regelmäßige Prüfung der Gerinnungsfunktion anhand einer Blutprobe und ggf. Anpassung der Dosis der Vitamin-K-Antagonisten kann das erwünschte Ausmaß der Gerinnung sehr genau eingestellt werden. Vitamin-K-Antagonisten gehören zu den oralen Antikoagulanzen.

Während Vitamin-K-Antagonisten die Gerinnung indirekt hemmen, indem sie die Synthese von Gerinnungsfaktoren vermindern, greifen andere Wirkstoffe direkt an bestimmten Gerinnungsfaktoren an und hemmen diese. Die entsprechenden Wirkstoffe gehören zu den Therapieansätzen der **direkten Thrombin- bzw. Faktor-Xa-Inhibitoren** und werden als direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs, bislang als neue orale Antikoagulanzen [NOAKs] bezeichnet) zusammengefasst. Eine Überwachung der Gerinnungsfunktion ist unter Therapie mit NOAKs nicht möglich und daher auch nicht erforderlich, was die Anwendung im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten erheblich vereinfacht.

Zur **Heparin-Gruppe** gehören verschiedene Stoffe, die mit dem körpereigenen Heparin verwandt sind. Bei den Heparinen handelt es sich um Polysaccharide, deren physiologische Funktion die Gerinnungshemmung ist, um eine überschießende Gerinnung im Organismus zu vermeiden. Heparine werden von Mastzellen

synthetisiert. Diese sind besonders reichlich u. a. in der Darmschleimhaut vertreten. Natürliches Heparin, aus dem die therapeutisch angewendeten Heparine hergestellt werden, wird üblicherweise aus Schweinedarm gewonnen.

### 3.3.2 Entwicklung des Verbrauchs

Antithrombotische Mittel werden sehr häufig eingesetzt: Im Mittel erhielt 2019 jeder GKV-Versicherte 25,5 DDD dieser Wirkstoffe.

Der Verbrauch von antithrombotischen Mitteln hat sich im Beobachtungszeitraum mehr als verfünffacht. 2019 erreichte der Verbrauch mehr als 1,8 Mrd. DDD (» Abb. 3.5). Die Verbrauchskurve entwickelte sich seit 1996 zweiphasig. Zunächst war bis 2003 ein steiler Anstieg zu beobachten, gefolgt von einem Einbruch im Jahr 2004. Dieser Einbruch war darauf zurückzuführen, dass seit 2004 rezeptfreie Arzneimittel nur noch in bestimmten Fällen erstattet werden.

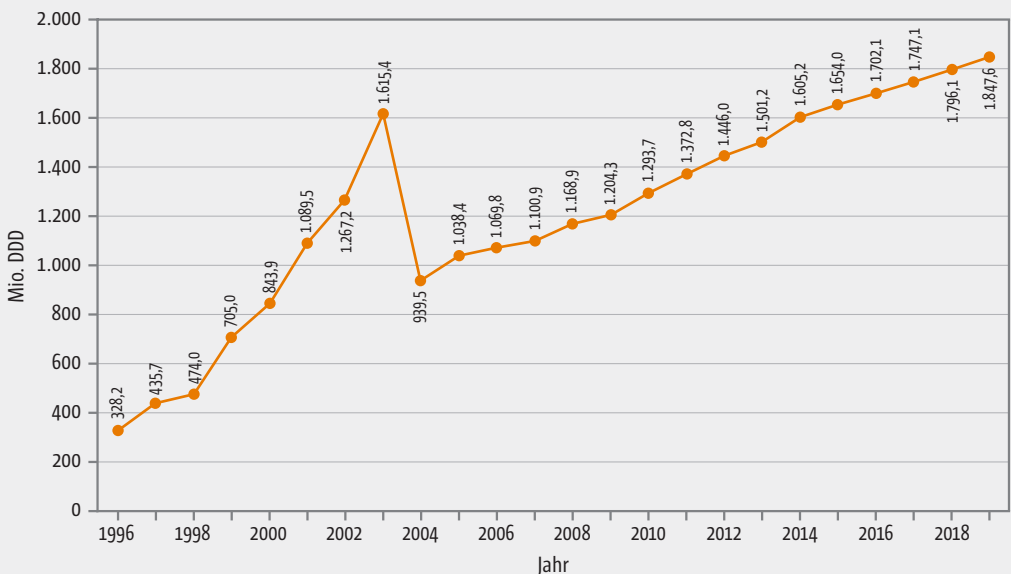


Abb. 3.5 Verbrauch von Arzneimitteln aus der Indikationsgruppe „B01 Antithrombotische Mittel“ in Mio. DDD im Zeitraum von 1996 bis 2019.

Quelle: IGES-Berechnungen nach NVI (INSIGHT Health)

**Tab. 3.8 Verbrauch in den Teil-Indikationsgruppen der Indikationsgruppe „B01 Antithrombotische Mittel“ in den Jahren 2009 bis 2019.**

Quelle: IGES-Berechnungen nach NVI (INSIGHT Health); ab 2011 inkl. Zubereitungen

Teil-Indikationsgruppe*	Verbrauch in Mio. DDD										
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Mittel bei erhöhter Neigung zur Bildung von Thromben und Thromboembolien (Thrombozytenaggregationshemmer)	1.199,8	1.288,2	1.366,9	1.440,0	1.495,8	1.600,9	1.650,0	1.698,4	1.743,7	1.792,9	1.844,6
Mittel bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK)	4,4	5,5	6,0	5,9	5,2	4,3	3,9	3,6	3,3	3,1	3,0
<b>Antithrombotische Mittel gesamt</b>	<b>1.204,3</b>	<b>1.293,7</b>	<b>1.372,8</b>	<b>1.446,0</b>	<b>1.501,2</b>	<b>1.605,2</b>	<b>1.654,0</b>	<b>1.702,1</b>	<b>1.747,1</b>	<b>1.796,1</b>	<b>1.847,6</b>

\* Dargestellt ist nur der Verbrauch für die beiden größten Teil-Indikationsgruppen. Der jährliche Verbrauch für die übrigen Teil-Indikationsgruppen insgesamt war im betrachteten Zeitraum nie höher als 0,1 Mio. DDD.

Dies betrifft auch die Acetylsalicylsäure (ASS), die standardmäßig bei akutem Koronarsyndrom oder nach Herzinfarkt eingesetzt wird. Zwar ist der Wirkstoff bei dieser Behandlungsindikation erstattungsfähig, doch wird das Mittel in vielen Fällen von den Patienten selbst gezahlt.

Seit 2005 steigt der Verbrauch wieder an, zunächst mit niedrigen Steigerungsraten. Ab 2010 wurde der Verbrauchsanstieg steiler, und der Verbrauchszuwachs erreichte 2014 mit 110 Mio. DDD ein Maximum in der Phase ab 2004, die Steigerungsrate gegenüber 2013 betrug 7,3%. Seit 2015 hat sich der Verbrauchszuwachs beruhigt und lag seitdem bei knapp 50 Mio. DDD jährlich mit einer Wachstumsrate von rund 3%. Ein Blick auf die Teil-Indikationsgruppen zeigt, dass allein die Thrombozytenaggregationshemmer bestimmend für das Verbrauchsgeschehen sind: Auf sie entfallen 99,8% des Verbrauchs (»» Tab. 3.8).

Das in den letzten Jahren beobachtete Wachstum ist vor allem auf die direkten oralen

Antikoagulanzen (DOAKs) zurückzuführen, deren Verbrauch seit dem Jahr 2012 massiv steigt: 2013 lag der Verbrauch noch bei 110 Mio. DDD und hat sich inzwischen mehr als verfünffacht, sodass 2019 der Verbrauch bei rund 600 Mio. DDD lag. Der Verbrauchsanteil der DOAKs an dem der Thrombozytenaggregationshemmer liegt mittlerweile bei 33%. Den höchsten Anteil am Verbrauch der DOAKs hatte 2019 das Apixaban mit 41%, gefolgt von Rivaroxaban mit 37%. Das DOAK mit dem stärksten Wachstum war in den letzten drei Jahren Apixaban, dessen Verbrauch sich jährlich um 42–51 Mio. DDD erhöhte. Als wichtigste Ursache für die starke Verbrauchszunahme der DOAKs ist die Zulassung für die Anwendung zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern (SPAF) zu nennen. Hier standen bis zur Zulassung der DOAKs nur die Vitamin-K-Antagonisten und ggf. ASS zur Verfügung. Die Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten erfordert ein kontinuierliches Monitoring der Blutgerinnung und bei

Bedarf eine Anpassung der Dosierung von Vitamin-K-Antagonisten. Ein solches Monitoring wird bei den DOAKs nicht durchgeführt, womit diese einfacher anzuwenden sind. Der Verbrauch von Vitamin-K-Antagonisten ist seit Einführung der DOAKs zurückgegangen – zwischen 2012 und 2019 um 46% auf nunmehr 209 Mio. DDD. Es ist davon auszugehen, dass die DOAKs zunächst überwiegend bei Patienten eingesetzt wurden, bei denen eine Indikation zur Blutgerinnungshemmung bestand, man jedoch Vitamin-K-Antagonisten nicht anwenden wollte. Das heißt, durch die DOAKs konnte ein offener Bedarf gedeckt werden. Mittlerweile ist jedoch von einer starken Verdrängung der Vitamin-K-Antagonisten durch die DOAKs auszugehen.

Weitere wichtige Therapieansätze der Thrombozytenaggregationshemmer sind insbesondere ASS und die P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Antagonisten. Für ASS und verwandte Wirkstoffe fand sich in den letzten drei Jahren ein leicht steigender Verbrauch, der 2019 rund 699 Mio. DDD erreichte, der Anteil am Verbrauch der Teil-

indikationsgruppe ging jedoch leicht zurück, nämlich von 40 auf 38%. Für die die P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Antagonisten fand sich in den Jahren 2017–2019 ein konstanter Verbrauch um 203 Mio. DDD mit einem leichten Rückgang des Verbrauchsanteils von 12 auf 11%.

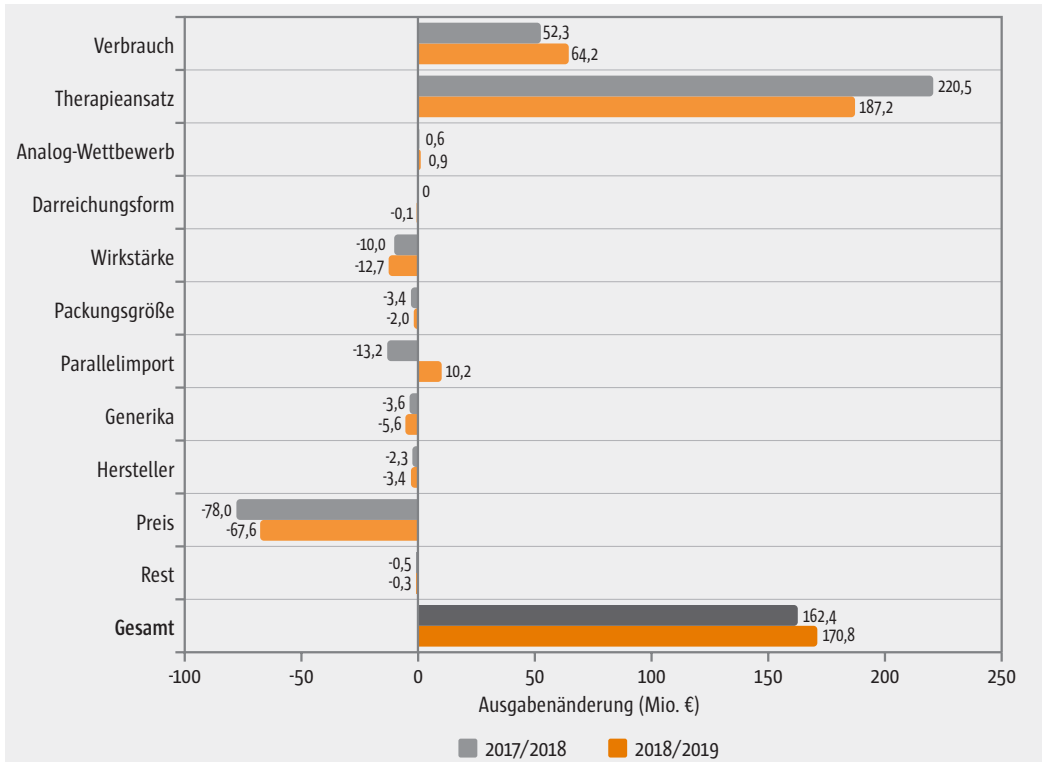
### 3.3.3 Analyse der Ausgabendynamik

Die Ausgaben der GKV für antithrombotische Mittel lagen 2019 bei 2.344 Mio. Euro (» Tab. 3.9). Die Ausgaben entfielen zu 98,4% auf die Teil-Indikationsgruppe der Thrombozytenaggregationshemmer. Das starke jährliche Wachstum zeigt im Beobachtungszeitraum zwischen 2015 und 2019 nach einer Beschleunigung rückläufige Tendenzen. 2019 lag die Wachstumsrate bei 7,9% im Vergleich zum Vorjahr. Wachstumstreiber sind die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs), deren wichtigstes Anwendungsgebiet die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern ist.

Tab. 3.9 Ausgabenentwicklung in der Indikationsgruppe „B01 Antithrombotische Mittel“ in den Jahren 2015 bis 2019.

Quelle: IGES-Berechnungen nach NVI (INSIGHT Health)

Teil-Indikationsgruppe	Ausgaben in Mio. Euro				
	2015	2016	2017	2018	2019
Thrombozytenaggregationshemmer	1.542,4	1.763,2	1.977,1	2.140,1	2.305,7
Pulmonale Hypertonie	13,3	17,1	19,5	19,8	22,8
Thrombolysse	4,8	5,6	5,8	5,8	6,2
Erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP)	0,0	0,0	0,0	0,6	5,1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	5,9	5,0	4,4	3,9	2,3
Kongenitaler Protein-C-Mangel	4,6	4,3	4,1	3,0	1,8
<b>Antithrombotische Mittel gesamt</b>	<b>1.571,1</b>	<b>1.795,2</b>	<b>2.010,6</b>	<b>2.175,3</b>	<b>2.344,0</b>
<b>Differenz zum Vorjahr</b>	<b>184,0</b>	<b>224,1</b>	<b>215,6</b>	<b>162,4</b>	<b>170,8</b>
<b>Zuwachsrate</b>	<b>13,3%</b>	<b>14,3%</b>	<b>12,0%</b>	<b>8,1%</b>	<b>7,9%</b>



**Abb. 3.6** Komponenten der Ausgabenänderung in den Jahren 2018 und 2019 für die Indikationsgruppe „B01 Anti-thrombotische Mittel“.  
Quelle: IGES-Berechnungen nach NVI (INSIGHT Health)

Die Ausgaben stiegen 2019 um 170,8 Mio. Euro, und damit waren die Mehrausgaben höher als 2018. Im Wesentlichen trugen die folgenden Komponenten zu der Ausgabenentwicklung bei (»» Abb. 3.6):

- **Therapieansatzkomponente:** Der erneut gestiegene Verbrauchsanteil von direkt wirkenden Faktorenhemmern (direkte Thrombin- bzw. direkte Faktor-Xa-Inhibitoren; DOAKs) erhöhte die Ausgaben um 187,2 Mio. Euro).
- **Preis:** Durch die Preiskomponente gingen die Ausgaben um 67,6 Mio. Euro zurück. Hier kamen vor allem vermehrte Individualrabatte zum Tragen.
- **Verbrauch:** Durch einen höheren Verbrauch erhöhten sich die Ausgaben um 64,2 Mio. Euro. Diese Entwicklung ist vor allem auf das weiter anhaltende Verbrauchswachstum der DOAKs zurückzuführen. Der Verbrauchsrückgang bei Vitamin-K-Antagonisten führte wiederum nur zu einer geringen Dämpfung dieses Effekts.

### 3.3.4 Fazit

In der Indikationsgruppe der Antithrombotischen Mittel stiegen die Ausgaben im Jahr 2019 um 170,8 Mio. Euro (7,9%).

- **Verbrauch:** Die Verbrauchszunahme hat sich seit 2015 im Vergleich zu den Vorjahren deutlich beruhigt: Der Verbrauch stieg in den Jahren 2015–2019 um jeweils rund 50 Mio. DDD bzw. rund 3%. Im Jahr 2014 lag die Wachstumsrate noch bei fast 7%. Der Verbrauchsanstieg ist hauptsächlich durch das Wachstum der direkt wirkenden Faktorenhemmer (auch direkte orale Antikoagulantien [DOAKs] genannt) bestimmt, deren Verbrauch sich seit 2013 mehr als verfünffacht hat, sodass 2019 der Verbrauch bei rund 600 Mio. DDD lag. Dieser Anstieg wurde teilweise durch einen rückläufigen Verbrauch von Vitamin-K-Antagonisten kompensiert.
- **Innovation:** Die Innovation mit den größten Auswirkungen innerhalb der Indikationsgruppe sind sicher DOAKs (direkte Faktor-Xa-Inhibitoren und direkte Thrombininhibitoren), deren – bezogen auf die Zielpopulation – größtes Anwendungsgebiet die Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern ist. Die Entwicklung war in den Jahren 2018 und 2019 vergleichbar, und der Verbrauchsanteil dieser Therapieansätze stieg in beiden Jahren um jeweils 4%.
- **Preis:** Die Preiskomponente senkte die Ausgaben 2019 um rund 68 Mio. Euro. Hier spielten hauptsächlich Individualrabatte eine Rolle.

### 3.3.5 Ausblick

In den nächsten Jahren ist weiterhin ein Verbrauchsanstieg für die DOAKs zu erwarten. Seit 2013 ist hier ein stetiges Wachstum zu beobachten. Parallel ist ein Rückgang der Vitamin-K-Antagonisten zu erkennen. Somit ist inzwischen eher mittel- als langfristig damit zu rechnen, dass Vitamin-K-Antagonisten zu einem großen Teil durch DOAKs verdrängt werden.

Durch den zu erwartenden weiteren Anstieg des Verbrauchs von DOAKs werden sich auch in den nächsten Jahren die Ausgaben weiter erhöhen, was sich insbesondere in der Therapie-

ansatz- und Verbrauchskomponente niederschlagen wird.

[www.arzneimittel-atlas.de/thrombosemittel](http://www.arzneimittel-atlas.de/thrombosemittel)

## 3.4 Mittel zur Behandlung der Hypertonie (C02–C09)

### 3.4.1 Entwicklung der Indikationsgruppe

Bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie (Bluthochdruck) können Wirkstoffe aus verschiedenen – teilweise sehr großen – Wirkstoffgruppen verwendet werden.

Mit Ausnahme der Gruppe der Antihypertensiva, die nahezu ausschließlich bei der Therapie der Hypertonie eingesetzt werden, werden Wirkstoffe aus allen anderen Gruppen überwiegend zur Behandlung der Hypertonie eingesetzt, finden aber zusätzlich auch Anwendung bei weiteren Erkrankungen insbesondere des Herz-Kreislauf-Systems, z. B. bei der Herzinsuffizienz oder nach einem Herzinfarkt.

Ziel der Blutdrucksenkung ist es, das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z. B. Herzinfarkt) zu verringern.

Die moderne Geschichte der Mittel zur Behandlung der Hypertonie beginnt 1952 mit der Einführung von Reserpin, einem Alkaloid aus der Indischen Schlangenzwurzel (*Rauwolfia serpentina*). Heute ist der Wirkstoff nur noch als Kombinationspräparat mit einem Diuretikum verfügbar. Bereits 1959 wurden die Diuretika Hydrochlorothiazid (HCT) und Furosemid eingeführt, die noch heute als Standard gelten. Insbesondere HCT ist ein wichtiger Bestandteil zahlreicher Fixkombinationen zur Blutdrucksenkung. 1960 wurde das Alpha-Methyldopa entdeckt. Heute ist es nur noch deshalb von Bedeutung, weil es zu den bevorzugten blutdrucksenkenden Mitteln in der Schwangerschaft gehört. Ebenfalls 1960 wurde mit Spironolacton der erste Aldosteron-Antagonist eingeführt. Aldosteron-Antagonisten werden zur Therapie