

Nicht-opioide Analgetika (ATC-Code M01A und N02B)

Bericht über die Versorgungsrisiken der nicht-opioiden Analgetika mit dem ATC-Code N02B und M01A

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	3
2	Zielsetzung	3
3	Analyse.....	3
3.1	Ausgangslage	3
3.2	Vorgehen	4
4	Einführung zu den nicht-opioiden Analgetika.....	6
5	NSAR, Paracetamol und Metamizol.....	7
5.1	NSAR.....	7
5.2	Paracetamol und Metamizol	7
5.3	Medizinische Notwendigkeit NSAR, Paracetamol und Metamizol	8
5.4	Versorgungslage.....	9
5.5	Generische Substitution	11
5.6	Therapeutische Substitution	13
5.7	Analyse der Versorgungskette	16
5.8	Durchschnittliche Lagerreichweiten.....	16
5.9	Schlussfolgerungen	16
6	Parenteral formulierte Acetylsalicylsäure	16
6.1	Verwendung und Verbraucher.....	16
6.2	Versorgungslage.....	16
6.3	Generische Substitution	16
6.4	Therapeutische Substitution	16
6.5	Analyse der Versorgungskette	17
6.6	Durchschnittliche Lagerreichweiten.....	17
6.7	Schlussfolgerungen	17
7	Ziconotid	17
7.1	Verwendung und Verbraucher.....	17
7.2	Versorgungslage.....	17
7.3	Generische Substitution	17
7.4	Therapeutische Substitution	17
7.5	Analyse der Versorgungskette	17
7.6	Durchschnittliche Lagerreichweiten.....	18
7.7	Schlussfolgerungen	18
8	Methoxyfluran	18
8.1	Verwendung und Verbraucher.....	18
8.2	Versorgungslage.....	18
8.3	Generische Substitution	18
8.4	Therapeutische Substitution	18
8.5	Analyse der Versorgungskette	18
8.6	Durchschnittliche Lagerreichweiten.....	18
8.7	Schlussfolgerungen	19
9	Zusammenfassung.....	19

1 Zusammenfassung

Im Rahmen des Berichtes über die nicht-opioiden Analgetika wurden die wichtigsten Wirkstoffe aus den ATC-Codes N02B und M01A mithilfe einer Vor-Analyse definiert. Darauf wurden die Arzneimittel auf ihre medizinische Notwendigkeit und die Stabilität der Versorgungsketten untersucht. Als Ergebnis der Analyse wird für die Arzneimittel mit den in Tabelle 1 aufgeführten ATC-Codes ein Antrag auf Meldepflicht gestellt:

Tabelle 1 Übersicht der ATC-Codes für welche ein Antrag zur Meldepflicht gestellt wird

ATC-Code	Wirkstoff	Auswahl vermarkteter Arzneimittel 2021
parenterale Formen N02BB02	Metamizol, Natriumsalz	Minalgin® Inj. Lösung Novalgin® Inj. Lösung Novaminsulfon Sintetica
parenterale Formen N02BE01	Paracetamol	Paracetamol Fresenius Paracetamol Fresenius Kind Perfalgan® Infusionslösung Paracetamol Sintetica
parenterale Formen M01AB05	Diclofenac	Diclofenac Mepha Inj. Lösung Flector® Fertigspritze Voltaren® Inj. Lösung Grofenac® Inj. Lösung Ecofenac® Inj. Inf. Präp.
parenterale Formen M01AB15	Ketorolac	Tora-dol Inj. Lösung
parenterale Formen M01AE17	Dexketoprofen	Kettesse® Injektionslösung

Zusätzlich wird für die parenteralen formulierten Arzneimittel des ATC-Codes N02BA01 (Aspégic Inject®) ein Antrag auf **Melde- und Lagerpflicht** gestellt.

2 Zielsetzung

Im Rahmen des Auftrags der wirtschaftlichen Landesversorgung zur Sicherstellung der Versorgung mit lebenswichtigen Gütern und Dienstleistungen wird die Versorgung mit den nicht-opioiden Analgetika (ATC Code N02B und M01B) untersucht.

3 Analyse

3.1 Ausgangslage

Analgetische Wirkstoffe sind ein zentraler Bestandteil der symptomatischen Behandlung einer Vielzahl schmerzhafter Erkrankungen, weshalb eine detailliertere Beurteilung der Versorgungsrisiken dieser Wirkstoffe erforderlich ist. In diesem Bericht werden vornehmlich der medizinische Nutzen und die Versorgungssicherheit von analgetisch wirksamen nicht-opioiden Wirkstoffen behandelt. Im Detail sind das die nichtsteroidalen Entzündungshemmer (NSAR) sowie Paracetamol und Metamizol. Wirkstoffe, welche eine dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem als auch eine analgetische Wirkung haben, zu denen unter anderem einzelne Antidepressiva und Antiepileptika gehören (sogenannte Co-Analgetika), wurden in diesem Bericht nicht behandelt. Die opioiden Analgetika wurden bereits im Opioid-Bericht 2020 untersucht.

Im Rahmen der COVID-19-Pandemie kam es im März des Jahres 2020 zu kurzzeitigen Engpässen bei der Versorgung mit einigen NSAR, Paracetamol-haltigen- Arzneimitteln und weiteren Arzneimitteln. Der Engpass wurde dabei durch eine sprunghafte Zunahme der Nachfrage für Schmerzmittel für Kinder und Erwachsene verursacht. Diese Zunahme war mehrheitlich auf ein irrationales Kaufverhalten seitens der Konsumenten zurückführbar. Durch die Verordnung über die Beschränkung der Abgabe von Arzneimitteln 531.215.33, welche am 18. März erlassen wurde¹, konnten die Verkäufe der betroffenen

¹ <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/155/de> (09.03.2021)

Arzneimittel auf eine Packung pro Kunde limitiert werden. Durch diese Massnahme konnte sich der Markt innerhalb kurzer Zeit wieder erholen. Da am Anfang des Jahres 2020 aber auch «Fake News» einen Zusammenhang zwischen Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln und einem schweren Verlauf der COVID-Erkrankung suggerierten², führte dies vermutlich bei einigen Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln zu einem Rückgang in den Absätzen. Die Absatzzahlen von Paracetamol- und Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln vom Frühling 2020 zeigen eindrucksvoll, dass die Verfügbarkeit von Arzneimitteln nicht nur durch rational begründete Risiken beeinträchtigt werden kann, welche wir mit unseren Versorgungsanalysen systematisch erfassen, sondern dass auch ein irrationales Einkaufsverhalten der breiten Bevölkerung ein Versorgungsrisiko für die Schweiz birgt.

3.2 Vorgehen

Die ATC-Codes N02B und M01A umfassen 27 Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, welche eine analgetische Wirkung haben. Diese Wirkstoffe wiederum umfassen ungefähr 440 verschieden verpackte Arzneimittel. Da es für die Zielerreichung dieser Analyse nicht dienlich wäre, für all diese Arzneimittel komplette Versorgungsketten-Analysen zu erstellen, wurde für die ATC-Codes N02B und M01A eine Voranalyse zur Selektion der wichtigsten Wirkstoffe erstellt.

In einem ersten Schritt wurden alle vermarkteten Arzneimittel der Klasse N02B und M01A zusammengestellt. Für jede Packungsgrösse wurde die Menge an enthaltenem Wirkstoff berechnet. Mit der Menge an Arzneistoff pro Verpackung und der defined daily dose (DDD), welche aus der World-Health-Organisation (WHO) DDD-Datenbank stammt³, konnte die theoretische Anzahl an Tagesbehandlungen pro Packung berechnet werden ($\frac{\text{Menge Wirkstoff}}{\text{DDD}}$). Die Anzahl der Tagesbehandlungen wurde dann mit der Menge an verkauften Packungen im Jahr 2019 multipliziert (siehe Formel 1).

Formel 1 Berechnung Anzahl theoretischer Behandlungen pro Jahr

$$N \text{ Tagesbehandlungen pro Jahr} = \frac{\text{Wirkstoff pro Packung [mg]}}{\text{DDD [mg]}} * N \text{ verkaufte Verpackungen 2019}$$

Für die Wirkstoffe Methoxyfluran (ATC N02BG09) und die Cannabinoide (ATC N02BG10) gibt es keine DDD. Für diese Wirkstoffe wurde deshalb die Fachinformation zu Rate gezogen. Für Methoxyfluran (Penthrox®) wurde von der üblichen Dosierung von 3 mL für eine Schmerzlinderungsdauer von 25-30 min ausgegangen und für das Cannabionide-Arzneimittel (Sativex®) wurde die tägliche Dosis als einen Sprühstoss pro Tag (0.1 mg) definiert.

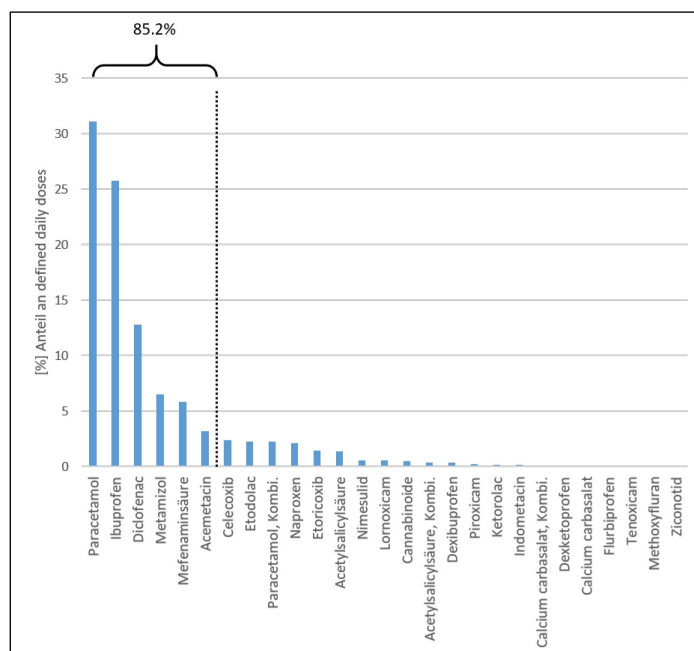


Abbildung 1 Marktanteile der Wirkstoffe mit den ATC Codes N02B und M01A basierend auf der jeweiligen defined daily dose

² [https://www.pharmazeutische-zeitung.de/fake-news-zu-ibuprofen-und-covid-19/\(09.03.2021\)](https://www.pharmazeutische-zeitung.de/fake-news-zu-ibuprofen-und-covid-19/(09.03.2021))

³ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (07.01.2020)

Die Voranalyse des Marktes der ATC-Untergruppen N02B und M01A ergab, dass Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac, Metamizol, Mefenaminsäure und Acemetacin 85.2% des Marktes der ATC-Codes N02B und M01A ausmachen. Innerhalb dieser ATC-Codes wurden die Versorgungsketten von den Zulassungsinhaberinnen (ZI), welche mindestens 90% des Marktes des ATC-Codes ausmachen, im Detail analysiert. Auf Grund ihrer sehr spezifischen und kritischen Einsatzgebiete wurden zusätzlich auch alle parenteral verabreichten Arzneimittel, alle pädiatrischen Formulierungen und Arzneimittel mit besonderen Schmerzbehandlungsindikationen (Ziconotid und Methoxyfluran) in die Versorgungsanalyse aufgenommen. Die Cannabinoide und Etoricoxib wurden initial auch auf ihre Lieferketten untersucht. Da die Cannabinoide jedoch nicht für die Schmerztherapie zugelassen sind, wurden diese wieder ausgeschlossen. Der Wirkstoff Etoricoxib wurde aufgrund seiner Ähnlichkeit zu Celecoxib und des vergleichsweise kleinen Marktanteils ausgeschlossen.

Tabelle 2 Analysestrategie für die ATC-Codes N02B und M01A

ATC-Code	Wirkstoff	Analyse	Vorgehen
N02B Andere Analgetika und Antipyretika			
N02BE Anilide			
N02BE01	Paracetamol	Teilweise	90% des Marktes werden analysiert
N02BE51	Paracetamol Kombi.	Nein	
N02BB Pyrazolone			
N02BB02	Metamizol	Teilweise	90% des Marktes werden analysiert
N02BA Salicylsäurederivate			
N02BA01	Acetylsalicylsäure	Teilweise	Parenterale Formen werden analysiert
N02BA51	Acetylsalicylsäure, Kombi.	Nein	
N02BA15	Calcium carbasalat	Nein	
N02BA65	Calcium carbasalat Kombi.	Nein	
M01A NSAR (mit Ausnahme der Salicylsäurederivate)			
M01AE01	Ibuprofen	Teilweise	90% des Marktes werden analysiert
M01AB05	Diclofenac	Teilweise	90% des Marktes werden analysiert
M01AG01	Mefenaminsäure	Teilweise	90% des Marktes werden analysiert
M01AB11	Acemetacin	Teilweise	90% des Marktes werden analysiert
M01AH01	Celecoxib	Teilweise	90% des Marktes werden analysiert
M01AB08	Etodolac	Nein	
M01AE02	Naproxen	Nein	
M01AH05	Etoricoxib	Nein	
M01AC05	Lornoxicam	Nein	
M01AX17	Nimesulid	Nein	
M01AE14	Dexibuprofen	Nein	
M01AB15	Ketorolac	Teilweise	Parenterale Formen werden analysiert
M01AC01	Piroxicam	Nein	
M01AB01	Indometacin	Nein	
M01AE17	Dexketoprofen	Teilweise	Parenterale Formen werden analysiert
M01AC02	Tenoxicam	Nein	
M01AE09	Flurbiprofen	Nein	
andere nicht opioide Analgetika			
N02BG10	Cannabinoide	Nein	
N02BG08	Ziconotid	Ja	Alle Produkte werden analysiert
N02BG09	Methoxyfluran	Ja	Alle Produkte werden analysiert

Die Versorgungssicherheit der Produkte wurde anhand der folgenden Kriterien und der zur systematischen Analyse der Versorgungsrisiken bei den Arzneimitteln entwickelten Risikomatrix untersucht:

- Marktanalyse anhand der IQVIA Absatzzahlen 01/2020 (vergangene 12 Monate)
- Medizinische Notwendigkeit (Beurteilung anhand von Therapierichtlinien und mit Experten der Fachgesellschaften).
- Gruppierung der Arzneimittel in Kategorien: NSAR (ohne Acetylsalicylsäure), Paracetamol, Metamizol, Acetylsalicylsäure, Ziconotid und Methoxyfluran.
- Substitutionsmöglichkeiten (Beurteilung durch Experten der Fachgesellschaften)
- Versorgungskette (Firmeninformationen)

Das gemäss Risikomatrix erhaltene Versorgungsrisiko wurde in der Arbeitsgruppe Arzneimittel des Fachbereiches Heilmittel diskutiert und bewertet. Als Experten für die medizinischen Fragen und die Beurteilung der medizinischen Notwendigkeit (Medical Need) standen uns folgende Fachgesellschaften zur Seite:

- Schweizerische Gesellschaft für Anästhesie und Reanimation
- Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine und Innere Medizin
- Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie

4 Einführung zu den nicht-opioiden Analgetika

Dieser Bericht schliesst die zur Analgesie eingesetzten nicht-opioiden Analgetika Ibuprofen, Diclofenac, Acemetacin, Ketorolac, Dexketoprofen, Mefenaminsäure, Celecoxib, Acetylsalicylsäure, Metamizol, Paracetamol, Ziconotid und Methoxyfluran ein. Diese Wirkstoffe sind unter den ATC-Codes N02B und M01A aufgeführt.

Die Voranalyse des Marktes der ATC-Untergruppen N02B und M01A ergab, dass Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac, Metamizol, Mefenaminsäure und Acemetacin 85.2% des Marktes der ATC-Untergruppe N02B und M01A ausmachen. In Anbetracht ihrer Wichtigkeit innerhalb dieser ATC-Untergruppen werden die Versorgungsketten von den bedeutendsten ZI von diesen Wirkstoffen im Detail analysiert. Auf Grund ihrer sehr spezifischen und kritischen Einsatzgebiete sollen zusätzlich auch alle parenteral verabreichten Arzneimittel, alle pädiatrischen Formulierungen und Arzneimittel mit besonderen Indikationen (Ziconotid und Methoxyfluran) in die Versorgungs-Analyse aufgenommen werden.

Die NSAR stellen zusammen mit Paracetamol und Metamizol mit einem Marktanteil von 99.5% die wichtigste Wirkstoffgruppe innerhalb der ATC-Codes N02B und M01A dar. Die NSAR hemmen über die Cyclooxygenasen-1 und/oder -2 (Cox-1 und/oder -2) vornehmlich die periphere Prostaglandinsynthese. Dabei haben die verschiedenen Prostaglandine eine Vielzahl von gewebespezifischen Funktionen, deren vollständige Aufzählung den Rahmen dieser Übersichtsarbeit sprengen würde. Wichtig für die Pharmakotherapie ist dabei die Hemmung der Prostaglandin-E₂-Synthese, dieses Prostaglandin hat eine wichtige Funktion bei Entzündungen, der Schmerzentstehung und der Pyrexie⁴. Obschon der Name der NSAR «nicht-steroidale Antirheumatika» auf ihre entzündungshemmende Wirkung bei rheumatischen Erkrankungen anspielt, werden nur ein Bruchteil der NSAR für die Rheumatherapie gebraucht, der Grossteil der NSAR werden zur Schmerztherapie und Fiebersenkung eingesetzt⁵.

Paracetamol und Metamizol haben vermutlich auch eine hemmende Wirkung auf die Prostaglandinsynthese. Im Unterschied zu den NSAR wirken sie jedoch mehrheitlich zentralnervös. Neben ihrer Wirkung auf die Prostaglandinsynthese haben Paracetamol und Metamizol noch weitere Wirkmechanismen, jedoch sind diese noch nicht abschliessend aufgeklärt.

Die zwei weiteren Wirkstoffe Ziconotid und Methoxyfluran hemmen die Schmerzimpulsweiterleitung zum zentralen Nervensystem. Ziconotid hemmt die präsynaptischen N-Typ Calcium-Kanäle von afferenten Nervenfasern und dadurch die Schmerzüberleitung. Methoxyfluran ist ein Inhalationsanalgetikum und reduziert die Schmerzwahrnehmung durch eine unspezifische Senkung der neuronalen Erregbarkeit⁶.

⁴Thomas Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Analgetika, 2. Auflage, 2008

⁵Pharmako-Logisch! Hemmstoffe der Cyclooxygenasen, Deutsche Apotheker Zeitung 18/2011

⁶<https://go.drugbank.com/drugs/DB01028> (12.05.2021)

5 NSAR, Paracetamol und Metamizol

5.1 NSAR

Wie schon erwähnt, hemmen die NSAR die Prostaglandin-Synthese und wirken durch die Hemmung der Prostaglandin-E2 Synthese analgetisch, antiphlogistisch und antipyretisch. Neben ihrer Rolle in der Schmerzentstehung haben Prostaglandine auch eine Vielzahl weiterer physiologischer Aufgaben, wie den Aufbau der Magenschleimhaut, die Aufrechterhaltung der renalen Durchblutung oder die Thrombozytenaggregation. Durch eine Hemmung der Cox entstehen somit auch die charakteristischen Nebenwirkungen der NSAR: gastrointestinale Blutungen, Gerinnungshemmung, Gefahr der Entwicklung einer Niereninsuffizienz⁷ und ein leicht erhöhtes Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen bei längerer Einnahme⁸.

Entsprechend ihrer Bindungsaffinität zur Cox kann man die NSAR in irreversible Cox-1-Hemmer, unselektive Cox-Hemmer und selektive Cox-2-Hemmstoffe unterteilen (siehe Tabelle 3). Die Acetylsalicylsäure hemmt als einziger Wirkstoff die Cox-1 irreversibel, weshalb sie in subanalgetischen Dosen als Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt wird (siehe Kapitel 6).

Tabelle 3 Übersicht Bindungspräferenzen der Cox-Hemmstoffe (angepasst aus Pharmako-Logisch! Hemmstoffe der Cyclooxygenasen⁹)

Cox-Bindungspräferenz	Wirkstoffe
Irreversible Cox-1 Hemmer	Acetylsalicylsäure
Unselektive Cox-1-Hemmstoffe	Ibuprofen, Diclofenac, Acemetacin, Ketorolac, Dexketoprofen, Mefenaminsäure
Selektive Cox-2-Hemmstoffe	Celecoxib

Selektive Cox-2-Hemmstoffe

Vor 20 Jahren wurde davon ausgegangen, dass die Nebenwirkungen der NSAR vornehmlich auf die Inhibition des konstitutiv exprimierten Cox-1 zurückzuführen sind. Deshalb hat man versucht, durch die Entwicklung von präferentiellen Cox-2-Hemmern, den sogenannten Coxiben, das Nebenwirkungsprofil zu optimieren. Dies gelang nur teilweise, da auch Cox-2 viele physiologische Funktionen erfüllt¹⁰. Beispielsweise wirken die Coxibe nicht gerinnungshemmend, haben jedoch ein erhöhtes Risiko für Koronarspasmen oder einer Thrombenbildung.

5.2 Paracetamol und Metamizol

Die Wirkstoffe Paracetamol und Metamizol sind in vielerlei Hinsicht besondere Schmerzmittel, deren Wirkmechanismen bis heute noch nicht vollständig verstanden sind. Im Gegensatz zu den NSAR wirken sie nicht antiphlogistisch, jedoch haben sie ähnlich wie die NSAR eine analgetische und antipyretische Wirkung. Auch lösen beide Wirkstoffe keine gastrointestinalen Blutungen, keine Gerinnungshemmung¹¹ und keine kardiovaskuläre Ereignisse aus.

Paracetamol hat vermutlich eine zentrale hemmende Wirkung auf die Prostaglandinsynthese und eine zusätzliche endocannabinoide Wirkung¹². Paracetamol hat generell ein günstiges Nebenwirkungsprofil, weswegen es auch in angepasster Dosierung für Kinder und Patienten mit Leberinsuffizienz geeignet ist.

Metamizol hat vermutlich eine periphere und eine zentralnervöse Wirkung auf die Prostaglandinsynthese. Zusätzlich hat Metamizol auch eine spasmolytische Wirkung. Metamizol ist zum einen ein stark wirksames nicht-opioides Schmerzmittel, zum anderen kann es in sehr selten Fällen die schwere Nebenwirkung einer Agranulozytose auslösen¹³.

⁷ Fachinformation

⁸ Thomas Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Analgetika, 2. Auflage, 2008

⁹ Pharmako-Logisch! Hemmstoffe der Cyclooxygenasen, Deutsche Apotheker Zeitung 18/2011

¹⁰ <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=COX-2-Hemmer> (24.09.2020)

¹¹ <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-102008/wie-wirkt-eigentlich-paracetamol/> (23.09.2020)

¹² Thomas Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Analgetika, 2. Auflage, 2008

¹³ Pharmako-Logisch! Hemmstoffe der Cyclooxygenasen, Deutsche Apotheker Zeitung 18/2011

5.3 Medizinische Notwendigkeit NSAR, Paracetamol und Metamizol

Die jährlichen Absatzzahlen von den NSAR, Paracetamol und Metamizol zusammen belaufen sich auf über 27 Millionen verkaufte Packungen im Jahr 2019. Dies entspricht jährlich etwa 3 Packungen pro Schweizer Einwohner!

Die NSAR, Paracetamol und Metamizol werden im Allgemeinen zur **Behandlung schwacher bis mittelstarker Schmerzen** eingesetzt. Nach dem WHO-Stufenschema zur Schmerzbehandlung werden sie zur Therapie leichter Schmerzen im alleinigen Einsatz empfohlen. Bei starken bis sehr starken Schmerzen ist eine Kombinationstherapie mit einem opioden Wirkstoff empfohlen. NSAR und besonders Paracetamol werden zudem bei Neugeborenen, Säuglingen und gebrechlichen Patienten zur **Fiebersenkung** benötigt¹⁴. Die NSAR werden auch bei diversen **rheumatischen Erkrankungen** eingesetzt. Dabei wird geschätzt, dass 5% aller verkauften Hemmer der Cox-1 und/oder Cox-2 für die Behandlung rheumatischer Beschwerden eingesetzt werden¹⁵. Tabelle 4 gibt einen Überblick zu den Eigenschaften der untersuchten NSAR sowie zu Paracetamol und Metamizol.

Tabelle 4: Überblick zu den Eigenschaften der untersuchten nichtsteroidalen Antirheumatika sowie von Paracetamol und Metamizol. Die Informationen stammen aus dem Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Thomas Herdegen, Analgetika, 2. Auflage, 2008 und wurden mit den Angaben von aus der Fachinformation; Pharmakologisch! Hemmstoffe der Cyclooxygenasen, Deutsche Apotheker Zeitung 18/2011¹; Drug Bank² und Pharmawiki³ ergänzt. Abkürzung: GIT, Gastrointestinal Trakt; KI, Kontraindikation; NSAR, nichtsteroidale Antirheumatika, NW, Nebenwirkung.

Wirkstoff	Spezielle Eigenschaften	Spezielle Nebenwirkungen
Paracetamol		
Paracetamol Für Kinder geeignet	- Kann in der Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden. - Keine Gerinnungshemmung - Nicht antiphlogistisch - Kein kardiovaskuläres Risiko	- Kann in hohen Dosen lebertoxisch wirken - Kontraindiziert hereditärer konstitutioneller Hyperbilirubinämie (Morbus Meulengracht/Gilbert-Syndrom)
Metamizol		
Metamizol	- Spasmolytisch¹ - Keine Gerinnungshemmung - Nicht antiphlogistisch - geringes kardiovaskuläres Risiko	Sehr selten Agranulozytose
Irreversible Cox-1-Hemmer		
Acetylsalicylsäure	- Irreversible Cox-1-Hemmung - Subanalgetischer Einsatz zur Thrombozytenaggregationshemmung	Nicht für Kinder unter 12 Jahren geeignet, da es bei gleichzeitiger Virusinfektion das Reye-Syndrom auslösen könnte. - Hemmung des renalen Säure-Transports (KI Gicht)
NSAR		
Ibuprofen Für Kinder geeignet (1. Wahl)	In niedrigen und mittleren Dosierungen kaum GIT NW	Drug-Drug-Interaktion mit low-dose-Acetylsalicylsäure-Therapie¹
Diclofenac Für Kinder geeignet	- Gute analgetische Wirkung - Gute Gewebspenetration¹	- CYP2C9 Interaktionen - Selten hepatotoxisch¹ - Variable Pharmakokinetik
Mefenaminsäure Für Kinder geeignet	Kurze Halbwertszeit³	CYP2C9 Substrat³
Acemetacin	Prodrug von Indometacin²	Weniger GIT NW als mit Indometacin²

¹⁴<https://www.pharmasuisse.org/data/docs/de/10849/pharManuel-Artikel-Fieber.pdf?v=1.0> (23.09.2020)

¹⁵Pharmako-Logisch! Hemmstoffe der Cyclooxygenasen, Deutsche Apotheker Zeitung 18/2011

Wirkstoff	Spezielle Eigenschaften	Spezielle Nebenwirkungen
Celecoxib	• Cox-2 Hemmer • Keine Gerinnungshemmung • Alternative bei Analgetika-Asthma	• erhöhtes Risiko für thrombotische kardio- und zerebrovasculäre Komplikationen.
Ketorolac	• Bei postoperativen Schmerzen	• Kann zu fatalen GIT-Blutungen führen
Dexketoprofen	• Höhere Potenz als Ibuprofen¹ • Dexketoprofen ist das aktive S-Enantiomer von Ketoprofen³	• Siehe Ibuprofen

Im Allgemeinen wird der Schweregrad der Erkrankung als **mittel** angesehen, für die parenteralen Formen, welche hauptsächlich im Spital eingesetzt werden, wird der Schweregrad als **schwer** eingeschätzt. Die Dringlichkeit der Behandlung wird mit Ausnahme der parenteralen Formen als Therapiezyklus/chronische Therapie eingeschätzt. Bei den parenteralen Formen wird die Dringlichkeit der Behandlung der Therapie als hohe Dringlichkeit/Notfalltherapie eingestuft. Unter Miteinbezug der speziellen Eigenschaften der NSAR, Paracetamol und Metamizol bestehen Möglichkeiten zur Substitution. Es handelt sich um eine Basistherapie.

Meistens werden die NSAR, Paracetamol und Metamizol als orale Formulierung verabreicht. Es gibt aber auch parenterale Formulierungen (Diclofenac, Ketorolac, Dexketoprofen, Metamizol, Acetylsalicylsäure und Paracetamol) und Suppositorien (Diclofenac, Mefenaminsäure und Paracetamol). Von den Wirkstoffen Diclofenac, Ibuprofen, Mefenaminsäure, und Paracetamol sind auch Kinderformulierungen erhältlich, hierbei hat die galenische Formulierung (oral fest, oral flüssig oder Suppositorium) einen grossen Einfluss auf die Wahl eines geeigneten Arzneimittels für den jeweiligen pädiatrischen Patienten.

Im Allgemeinen besteht bei den NSAR, Paracetamol und Metamizol immer die Gefahr der Entwicklung einer Niereninsuffizienz sowohl bei akutem, aber vor allem bei chronischem Gebrauch (Analgetika-Nephropathie). Mit der gebotenen Vorsicht können Patienten mit einer verminderten Nierenfunktion mit Paracetamol oder Metamizol behandelt werden. Bei Patienten mit einer verminderten Leberfunktion ist die Anwendung von Paracetamol trotz der potentiell hepatotoxischen Wirkung als sicher eingeschätzt worden, wobei eine Dosisanpassung notwendig ist¹⁶. Aufgrund ihrer blutungsfördernden Wirkung, Schwächung der Wehentätigkeit und des frühzeitigen Verschlusses des *Ductus arteriosus* werden NSAR, Paracetamol und Metamizol in der Schwangerschaft generell nicht empfohlen. In Ausnahmefällen können Schwangere Frauen, wenn nötig, auf Paracetamol oder Ibuprofen (nur bis 30.SSW) zurückgreifen.

5.4 Versorgungslage

Folgende Produkte fallen in diese Gruppe (siehe Tabelle 5):

Tabelle 5 Übersicht der galenischen Darreichungsformen der nichtsteroidalen Antirheumatika sowie von Paracetamol und Metamizol

ATC Code	Wirkstoff	[N] Produkte nach Darreichungsform				
		oral	parenteral	buccal	transdermal	rektal
N02BE01	Paracetamol	32	2*			6
N02BB02	Metamizol	7	3			1
N02BA01	Acetylsalicylsäure	14	1**			
M01AE01	Ibuprofen	66				1
M01AB05	Diclofenac	31	5			5
M01AB11	Acemetacin	2				
M01AB15	Ketorolac	1	1			
M01AE17	Dexketoprofen	1	1			
M01AG01	Mefenaminsäure	9				3
M01AH01	Celecoxib	6				

* Marktrückzug Perfalgan Mai 2021

**siehe Kapitel 6 parenteral formulierte Acetylsalicylsäure

¹⁶ [https://www.pharmazeutische-zeitung.de/lieber-paracetamol-als-nsar/\(24.09.2020\)](https://www.pharmazeutische-zeitung.de/lieber-paracetamol-als-nsar/(24.09.2020))

Substitution: Mit Hinblick auf die praktische Anwendung der Formulierungen wurden die NSAR, Paracetamol und Metamizol in drei Untergruppen analysiert:

- orale und rektale Formulierungen
- parenterale Formulierungen
- pädiatrische Formulierungen

Die Marktanteile der NSAR, Paracetamol und Metamizol wurden anhand der WHO DDD der verschiedenen Wirkstoffe berechnet (siehe Abbildung 2).

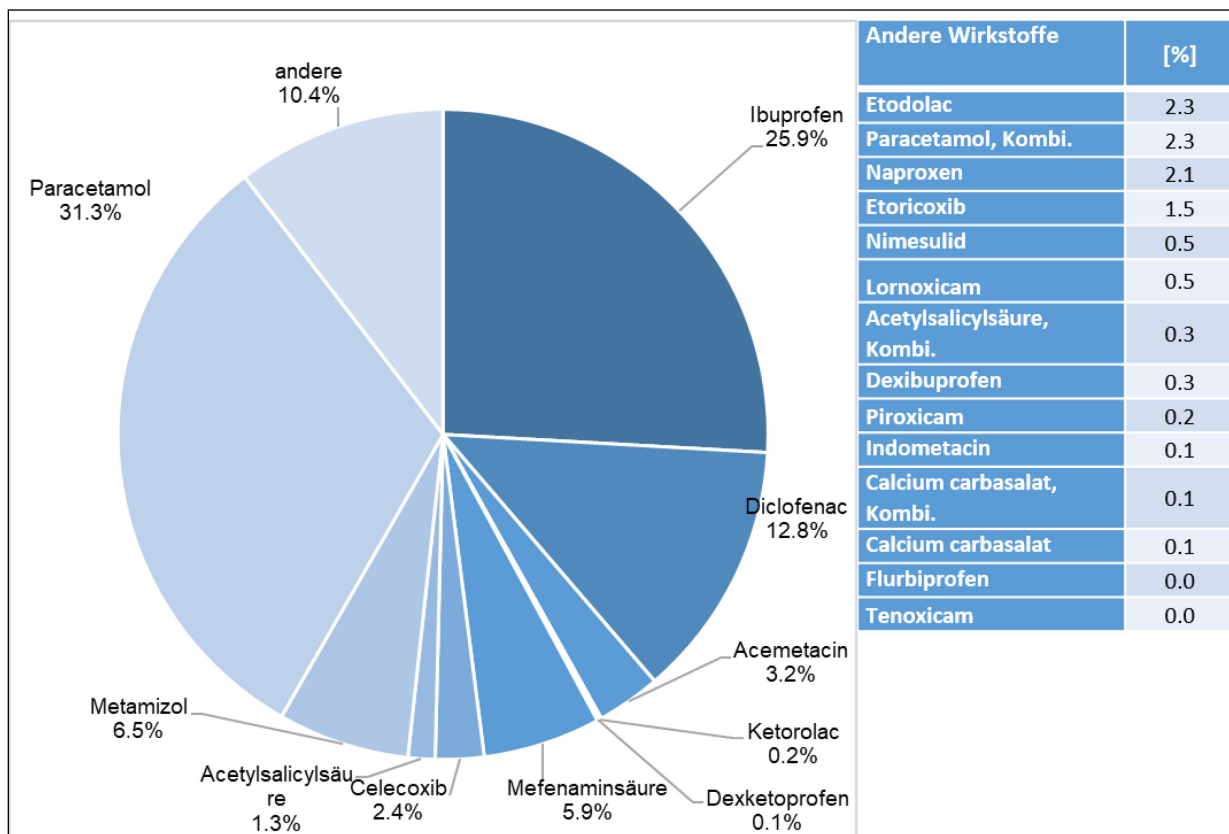


Abbildung 2 Marktanteile nichtsteroidalen Antirheumatika sowie von Paracetamol und Metamizol normalisiert auf die WHO defined daily dose

Wenn man die Marktanteile der NSAR, Paracetamol und Metamizol nach der galenischen Formulierung aufteilt, lässt sich feststellen, dass die meisten Arzneimittel oral fest oder oral flüssig formuliert sind, selten gibt es auch rektale und parenterale Formulierungen (siehe Abbildung 3).

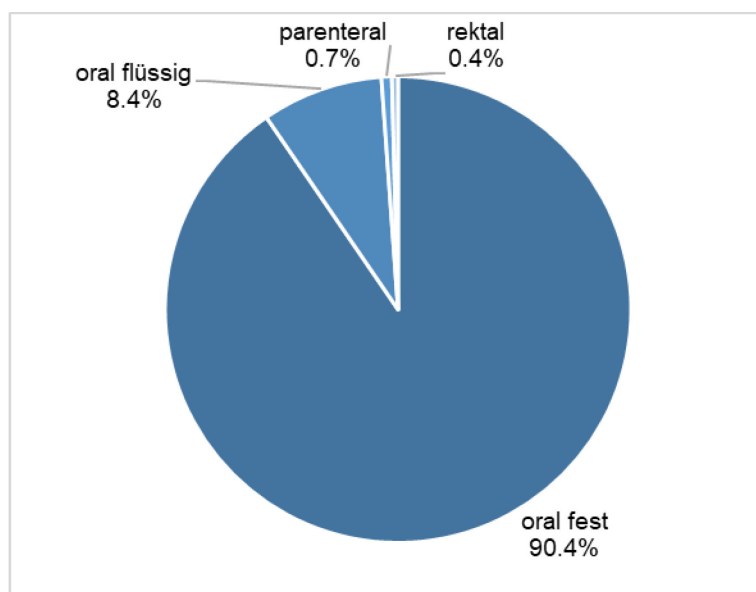


Abbildung 3 Marktanteile der nichtsteroidalen Antirheumatika sowie von Paracetamol und Metamizol nach der galenischen Form normalisiert auf die WHO defined daily dose

5.5 Generische Substitution

Es gibt bei den NSAR sowie bei Paracetamol und Metamizol keine Patent-geschützten Wirkstoffe. Im Allgemeinen finden sich meistens alternative Arzneimittel mit einem ähnlichen/gleichen Wirkstoff in einer vergleichbaren Formulierung (siehe Tabelle 6). Für die parenteral formulierte Acetylsalicylsäure zur Thrombozytenaggregationshemmung gibt es keine therapeutische Alternative (siehe Kapitel 6). Arzneimittel, für welche es keine ähnlichen galenischen Formulierungen gibt, sind **fett** markiert.

Tabelle 6 Übersicht zu den substituierbaren Arzneimitteln

Detaillierte Darreichungsform	Produktname (Dosierung)
Paracetamol	
Paracetamol oral nicht retardiert fest	26 registrierte Arzneimittel (250-1000 mg)
Paracetamol oral nicht retardiert <i>flüssig</i>	6 registrierte Arzneimittel (30-500 mg)
Paracetamol rektal	- Acetalgin® Suppositorien (125, 250, 500 mg) - Ben-u-ron® Suppositorien (75, 125, 250, 500, 1000 mg) - Dafalgan® Suppositorien (80, 150, 300, 600 mg) - Panadol Junior Suppositorien (60, 125, 250 mg) - Tylenol® Kinder (100, 200, 350 mg)
Paracetamol parenteral Infusion	- Paracetamol Fresenius (10 mg/mL) - Perfalgan® Infusionslösung (10 mg/mL)* - Paracetamol Sintetica (10 mg/mL)
Metamizol	
Metamizol oral nicht retardiert fest	- Metamizol Mepha Tabletten (500 mg) - Metamizol Spirig HC® Tabletten (500 mg) - Minalgin® Tabletten (500 mg) - Novalgin® Filmtabletten (500 mg)
Metamizol oral nicht retardiert flüssig	- Metamizol Spirig HC® Tropfen (500 mg/mL) - Minalgin® Tropfen (500 mg/mL) - Novalgin® Tropfen (500 mg/mL)
Metamizol rektal	Novalgin® Suppositorien (1000 mg)
Metamizol parenteral Injektionslösung	Minalgin® Inj. Lös. (500 mg/mL)

	• Novalgin® Inj. Lös. (500 mg/mL) • Novaminsulfon Sintetica (500 mg/mL)
Acetylsalicylsäure	
Acetylsalicylsäure oral nicht retardiert <i>fest</i>	• 6 registrierte Arzneimittel (500 mg)
Acetylsalicylsäure oral nicht retardiert <i>flüssig</i>	• 7 registrierte Arzneimittel (100-500 mg)
Acetylsalicylsäure parenteral Injektion	• Aspégic Inject® Trockensubstanz 0.5 g
Ibuprofen	
Ibuprofen oral retardiert <i>fest</i>	• Brufen® Retard Filmtabletten (800 mg) • Ibuprofen Sandoz® Retard Filmtabletten (800 mg) • Irfen retard Retard Filmtabletten (800 mg) • (seit 11/20) Ibuprofen Mylan Retard Filmtabletten (800 mg)
Ibuprofen oral nicht retardiert <i>fest</i>	• 47 registrierte Arzneimittel mit Dosierungen zwischen 200-600 mg
Ibuprofen oral nicht retardiert <i>flüssig</i>	• 11 registrierte flüssige/lösliche orale Formen
Ibuprofen rektal	• Ibufen-L® Suppositorien (500 mg)
Diclofenac	
Diclofenac oral retardiert <i>fest</i>	• Inflamac® retard Filmtabl (75 mg) • Olfen retard Depotabs® (75 mg) • Olfen duo release (75 mg) • Voltaren® Retard Dragees (75, 100 mg) • Grofenac® Retard Filmtabletten (100 mg)
Diclofenac oral nicht retardiert <i>fest</i>	• 24 registrierte Arzneimittel zwischen 25-150 mg
Diclofenac oral nicht retardiert <i>flüssig</i>	• Flector® EP granulat (50 mg) • Voltaren® Tropfen (15 mg/mL) • Voltfast Pulver (50 mg)
Diclofenac rektal	• Ecofenac® Suppositorien (100 mg) • Voltaren® Suppositorien Kind (12.5, 25 mg) • Voltaren® Suppositorien (50, 100 mg) • Grofenac® Suppositorien (100 mg) • Inflamac® Suppositorien (12.5, 50 mg)
Diclofenac parenteral Injektionslösung	• Diclofenac Mepha Inj. Lös. (37.5 mg/mL) • Flector® Fertigspritze (25, 50 mg/mL) • Voltaren® Inj. Lös. (25 mg/mL) • Grofenac® Inj. Lös. (25 mg/mL) • Ecofenac® Inj. Inf. Präp (25 mg/mL)
Acemetacin	
Acemetacin oral retardiert <i>fest</i>	• Tilur retard Kapseln (90 mg)
Acemetacin oral nicht retardiert <i>fest</i>	• Tilur Kapseln (60 mg)
Ketorolac	
Ketorolac oral nicht retardiert <i>fest</i>	• Tora-dol Filmtablette (10 mg)
Ketorolac parenteral Injektionslösung	• Tora-dol Inj. Lös. (30 mg/mL)
Dexketoprofen	
Dexketoprofen oral nicht retardiert <i>fest</i>	• Ketesse® Filmtablette (25 mg)
Dexketoprofen parenteral Injektionslösung	• Ketesse® Injektionslösung (25 mg/mL)

Mefenaminsäure	
Mefenaminsäure oral nicht retardiert fest	• Mefenacid® Filmtablette (500 mg) • Mefenamin Pfizer® Filmtablette (500 mg) • Mefenaminsäure Sandoz® Filmtablette (500 mg) • Mephadolor Neo Filmtablette (500 mg) • Ponstan® Filmtablette (500 mg) • Spiralgin Filmtablette (500mg) • Mefenacid® Kapsel (250 mg) • Mefenamin Pfizer® Kapsel (250 mg) • Ponstan® Kapsel (250 mg)
Mefenaminsäure rektal	• Mefenacid® Suppositorien (125, 500 mg) • Mefenamin Pfizer® Suppositorien (125, 500 mg) • Ponstan® Suppositorien (125, 500 mg)
Celecoxib	
Celecoxib oral nicht retardiert fest	• Celebrex® Kapseln (100, 200 mg) • Celecoxib Helvepharm Kapseln (100, 200 mg) • Celecoxib Mepha Kapseln (100, 200 mg) • Celecoxib Pfizer® Kapseln (100, 200 mg) • Celecoxib Sandoz® Kapseln (100, 200 mg) • Celecoxib Spirig HC® Kapseln (100, 200 mg)

* Marktrückzug im Mai 2021!

**siehe Kapitel 6 parenteral formulierte Acetylsalicylsäure

5.6 Therapeutische Substitution

Die verschiedenen Wirkstoffe können oftmals untereinander therapeutisch substituiert werden. Dabei sollten jedoch die speziellen Eigenschaften der Wirkstoffe berücksichtigt werden (siehe Kapitel 5.3 Tabelle 4). Die Wirkstoffe Ibuprofen, Paracetamol, Diclofenac und Mefenaminsäure gibt es auch in pädiatrischen Formulierungen. Die oral und rektal formulierten Produkte sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7 Analytierte orale oder rektale Darreichungsformen

Darreichungsform	Produktname (Dosierung)
Paracetamol	
Paracetamol oral und rektal	• Dafalgan® Brausetabletten • Dafalgan® Filmtabletten • Panadol S • Dafalgan® Odis Granulat • Dafalgan® Odis Schmelztabletten • Dafalgan® Tabletten • Paracetamol Sandoz® • Dafalgan® Sirup • Acetalgin® Suppositorien • Ben-u-ron® Suppositorien • Dafalgan® Suppositorien • Panadol Junior Suppositorien • Tylenol® Kinder
Metamizol	
Metamizol oral und rektal	• Minalgin® Tabl. • Minalgin® Tropfen • Novalgin® Filmtabl. • Novalgin® Tropfen
Acetylsalicylsäure	
Acetylsalicylsäure oral	14 registrierte Arzneimittel zwischen 100-500 mg (nur parenterale Formen wurden genauer analysiert)

Ibuprofen	
Ibuprofen oral und rektal	• Algifor® Dolo forte Susp. • Algifor-L® Filmtabl. • Algifor-L® forte Filmtabl. • Algifor-L® Gran. • Algifor® Liquid Caps. • Brufen® Brausegran. • Brufen® Filmtabl. • Brufen® Retard Filmtabl. • Ibu Sandoz® Filmtabl. • Ibuprofen Sandoz® Filmtabl. • Ibuprofen Sandoz® Ret. Filmtabl. • Irfen Dolo forte Lactab® • Irfen Dolo L forte Lactab® • Irfen Dolo L Lactab® • Irfen Dolo Lactab® • Irfen Lactab® • Irfen retard Filmtabl. • Optifen® Filmtabl. • Algifor® Suspension Junior • Irfen Suspension Junior • Optifen® Suspension Junior
Diclofenac	
Diclofenac oral und rektal	• Olfen Depocaps® • Olfen duo release Kaps. • Olfen Lactab® • Voltaren® Drag. • Voltaren® Rapid Drag. • Voltaren® Retard Drag. • Voltaren® Tropfen • Voltfast Plv • Diclac Sandoz Filmtabl. • Ecofenac® CR Tabl. • Ecofenac® Filmtabl. • Inflamac® Dolo Kaps. • Inflamac® Kaps. • Inflamac® rapid Filmtabl. • Inflamac® retard Filmtabl. • Voltaren® Supp. Kind
Acemetacin	
Acemetacin oral	• Tilur Kapseln • Tilur retard Kapseln
Dexketoprofen	
Dexketoprofen oral	• Kettesse® Filmtablette
Mefenaminsäure	
Mefenaminsäure oral und rektal	• Mefenacid® Filmtabl. • Mefenacid® Kaps. • Mefenamin Pfizer® Filmtabl. • Mefenamin Pfizer® Kaps. • Mefenaminsäure Sandoz® Filmtabl. • Mephadolor Neo Filmtabl. • Ponstan® Filmtabs • Ponstan® Kaps. • Spiralgin Filmtabl. • Mefenamin Pfizer® Supp. • Ponstan® Supp. Kind

Celecoxib	
Celecoxib oral	• Celebrex® Kapseln • Celecoxib Helvepharm Kapseln • Celecoxib Mepha Kapseln • Celecoxib Pfizer® Kapseln • Celecoxib Sandoz® • Celecoxib Spirig HC® Kapseln

Die parenteral formulierten Produkte sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8 Analytierte parenterale Darreichungsformen

Darreichungsform	Produktname (Dosierung)
Paracetamol	
Paracetamol parenteral	• Paracetamol Fresenius • Perfalgan® Infusionslösung* • Paracetamol Sintetica
Metamizol	
Metamizol parenteral	• Minalgin® Inj. Lös. • Novalgin® Inj. Lös. • Novaminsulfon Sintetica
Diclofenac	
Diclofenac parenteral	• Diclofenac Mepha Inj. Lös. • Flector® Fertigspritze • Voltaren® Inj. Lös. • Grofenac® Inj. Lös. • Ecofenac® Inj. Inf. Präp
Ketorolac	
Ketorolac parenteral	• Tora-dol Inj. Lös.
Dexketoprofen	
Dexketoprofen parenteral	• Ketesse® Injektionslösung

*Marktrückzug im Mai 2021!

Die pädiatrisch formulierten NSAR, Paracetamol und Metamizol sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9 Analytierte pädiatrische Darreichungsformen

Darreichungsform	Produktname (Dosierung)
Paracetamol	
Paracetamol oral und rektal	• Dafalgan® Pulver • Dafalgan® Sirup • Dafalgan® Suppositorien • Acetalgin® Suppositorien • Ben-u-ron® Suppositorien • Panadol Junior Suppositorien • Tylenol® Suppositorien Kinder
Ibuprofen	
Ibuprofen oral	• Algifor® Suspension Junior • Irfen Suspension Junior • Optifen® Junior Suspension
Diclofenac	
Diclofenac rektal	• Voltaren® Suppositorien Kind • Inflamac® Suppositorien
Mefenaminsäure	
Mefenaminsäure rektal	• Mefenamin Pfizer® Suppositorien • Ponstan® Suppositorien

5.7 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen Hersteller durchgeführt. Die Untersuchung ergab ein vornehmlich tiefes Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor und sind in der Beurteilung berücksichtigt worden, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

5.8 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die durchschnittliche Lagerreichweite für der nichtsteroidalen Antirheumatika sowie von Paracetamol und Metamizol sind 8,8 Monate. Die genauen Lagerreichweiten sind bekannt, unterstehen jedoch dem Amtsgeheimnis.

5.9 Schlussfolgerungen

Die oralen und rektalen NSAR, Paracetamol und Metamizol haben vornehmlich eine gute Versorgungssicherheit und einen mittleren Medical Need. Nach den Kriterien der Risikomatrix sind folglich **keine Massnahmen erforderlich**. Die parenteralen NSAR, Paracetamol und Metamizol haben eine mittlere bis gute Versorgungssicherheit und einen hohen Medical Need. Weil es bei den parenteralen Formen deutlich weniger therapeutische Alternativen gibt und deren lückenlose Verfügbarkeit im klinischen Alltag essentiell ist, wird empfohlen die parenteralen Formulierungen der Wirkstoffe Paracetamol (N02BE01), Metamizol (N02BB02), Dexketoprofen (M01AE17), Diclofenac (M01AB05) und Ketorolac (M01AB15) der **Meldepflicht** zu unterstellen.

6 Parenteral formulierte Acetylsalicylsäure

6.1 Verwendung und Verbraucher

Acetylsalicylsäure als Thrombozytenaggregationshemmer

Der einzige Wirkstoff der die Cox-1 irreversibel hemmt, ist die Acetylsalicylsäure. Da Blutplättchen keine neue Cox-1 synthetisieren können, gewährleistet die Acetylsalicylsäure eine langanhaltende Hemmung der Thrombozytenaggregation. Diese Eigenschaft der Acetylsalicylsäure wird in der Thromboseprophylaxe insbesondere nach einem Herzinfarkt oder Schlaganfall (Sekundärprophylaxe) ausgenutzt, wo oral formulierte Acetylsalicylsäure in sub-analgetischen Dosierungen (siehe ATC-Code B01AC06) zur Thrombozytenaggregationshemmung gegeben wird. Kann die Acetylsalicylsäure nicht oral gegeben oder wenn die Wirkung möglichst schnell eintreten soll, wird auf die parenteral formulierte Acetylsalicylsäure zurückgegriffen, welches als Schmerzmedikation unter dem ATC-Code N02BA01 registriert ist. Bei einem Versorgungsengpass mit parenteraler Acetylsalicylsäure hätte dies somit grosse Auswirkungen auf die Behandlung von Patienten, welche eine Thrombozytenaggregationshemmung benötigen. Analog zum Medical Need von Acetylsalicylsäure unter dem ATC Code B01AC06 wird die parenteralen formulierte Acetylsalicylsäure unter dem ATC Code N02BA01 mit demselben hohen Medical Need eingestuft (für weitere Informationen zum Medical Need von Thrombozytenaggregationshemmern siehe Antithrombotika Bericht).

6.2 Versorgungslage

Es gibt nur ein verfügbares Arzneimittel (Aspégic).

6.3 Generische Substitution

Es gibt keine generische Substitution für parenteral formulierte Acetylsalicylsäure.

6.4 Therapeutische Substitution

Analog zum Bericht Antithrombotische Mittel: In den eingesetzten Kombinationstherapien gibt es keinen adäquaten Ersatz für ASS.

6.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette durchgeführt. Die Untersuchung ergab ein hohes Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor und sind in der Beurteilung berücksichtigt worden, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

6.6 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die genauen Lagerreichweiten sind bekannt, unterstehen jedoch dem Amtsgeheimnis.

6.7 Schlussfolgerungen

Die parenteral formulierte Acetylsalicylsäure hat ein hohes Versorgungsrisiko und eine wichtige pharmazeutische Indikation in der Thrombozytenaggregationshemmung nach dem akuten Herzinfarkt oder einem Schlaganfall. Nach den Kriterien der Risikomatrix wird folglich eine **Melde- und Lagerpflicht empfohlen**.

7 Ziconotid

7.1 Verwendung und Verbraucher

Der Wirkstoff Ziconotid gehört zu den Conotoxinen, welche natürlicherweise von Kegelschnecken zum Beutefang eingesetzt werden¹⁷. Ziconotid ist ein synthetisches Analogon eines solchen Conotoxins. Ziconotid hemmt die präsynaptischen N-Typ Calcium-Kanäle der afferenten Nervenfasern, wodurch die Ausschüttung von Substanz P unterdrückt wird¹⁸. Da es sich beim Conotoxin um ein zyklisches Peptid handelt, ist die Substanz oral nicht verfügbar und wird intrathekal verabreicht.

Ziconotid ist bei schweren refraktären Schmerzen indiziert. Der **Schweregrad der Erkrankung** wird dabei als **schwer/invalidisierend** eingeschätzt. Die Therapie wird als chronisch angesehen. Die Häufigkeit des Einsatzes von Ziconotid wird als sehr gering eingeschätzt. Der Medizinische Stellenwert ist zurzeit gering. Als therapeutische Alternative können Morphin oder Clonidin intrathekal verabreicht werden, auch sind alle drei Wirkstoffe untereinander kombinierbar. Die Therapie mit Ziconotid ist eine second line Therapie¹⁹.

7.2 Versorgungslage

Es gibt nur ein verfügbares Arzneimittel (Prialt). Es wird als intrathekale Infusion verabreicht.

7.3 Generische Substitution

Es gibt keine generische Substitution.

7.4 Therapeutische Substitution

Als therapeutische Alternative können Morphin oder Clonidin intrathekal verabreicht werden, auch sind alle drei Wirkstoffe untereinander kombinierbar.

7.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette durchgeführt. Die Untersuchung ergab ein mittleres Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor und sind in der Beurteilung berücksichtigt worden, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

¹⁷ Baldomero Olivera, Prey-capture Strategies of Fish-hunting Cone Snails: Behavior, Neurobiology and Evolution, 2015

¹⁸ <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Ziconotid> (24.09.2020)

¹⁹ Monika Kirsch et al, Wenn Schmerzen nicht zu bändigen sind –die intrathekale Schmerztherapie bei Therapie-refraktärem Tumorschmerz, 2017

7.6 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die genauen Lagerreichweiten sind bekannt, unterstehen jedoch dem Amtsgeheimnis.

7.7 Schlussfolgerungen

Ziconotid ist therapeutisch sehr selten indiziert und wird nur als second line Therapie eingesetzt, es hat deshalb einen tiefen Medical Need. Nach den Kriterien der Risikomatrix sind folglich **keine Massnahmen erforderlich**.

8 Methoxyfluran

8.1 Verwendung und Verbraucher

Methoxyfluran ist ein Inhalationsanalgetika welches die Schmerzwahrnehmung durch eine unspezifische Senkung der neuronalen Erregbarkeit reduziert²⁰. Methoxyfluran wird ausschliesslich bei ansprechbaren Patienten in der Notfallmedizin eingesetzt. Das Methoxyfluran wird mit einem speziellen Inhaler, der «green whistle», inhaliert. Dabei kann der Patient die Analgesie selber steuern, in dem er mehr oder weniger oft inhaliert, zusätzlich kann mit dem Finger auch ein Luftventil verschlossen werden, damit die Analgesie intensiviert wird²¹.

Da Pentrox® nicht so stark wie die starken Opioide wirkt, wird geschätzt, dass der **Schweregrad** der Erkrankung **mittel** ist. Es handelt sich hierbei um eine Notfall-Therapie.

Penthrox® wird oft bei Sportunfällen eingesetzt, jedoch wird es weder in der Schmerztherapie noch im Rettungsdienst routinemässig gebraucht. Der medizinische Stellenwert wird deshalb als gering eingeschätzt. Als therapeutische Alternativen können parenterale und nasale Opioide (Fentanyl Nasenspray in Eigenherstellung) als Alternative gegeben werden. Die Therapie wird als eine second line Therapie eingestuft.

8.2 Versorgungslage

Es gibt nur ein verfügbares Arzneimittel dieses ist Pentrox. Es wird als Inhalation administriert.

8.3 Generische Substitution

Es gibt keine generische Substitution.

8.4 Therapeutische Substitution

Es gibt keine therapeutische Alternativen mit einem vergleichbaren Administrationsprinzip jedoch können parenterale Opioide oder ein Fentanyl-Nasenspray als Alternative gegeben werden.

8.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen Hersteller durchgeführt. Die Untersuchung ergab ein mittleres Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor und sind in der Beurteilung berücksichtigt worden, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

8.6 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die genauen Lagerreichweiten sind bekannt, unterstehen jedoch dem Amtsgeheimnis.

²⁰<https://go.drugbank.com/drugs/DB01028> (14.10.2020)

²¹kispi-wiki: Dr. med. A. Donas, Pentrox, 2020

8.7 Schlussfolgerungen

Penthrox wird aus Kosten- und anwendungstechnischen Überlegungen selten eingesetzt, weshalb es für die gesamte Bevölkerung einen tiefen Medical Need hat. Nach den Kriterien der Risikomatrix sind folglich **keine Massnahmen erforderlich**.

9 Zusammenfassung

Die Abteilung Arzneimittel empfiehlt, folgende Produkte der **Meldepflicht** zu unterstellen (siehe Tabelle 10):

Tabelle 10: Liste der neuen meldepflichtigen ATC5-Codes der nicht-opioiden Analgetika

ATC-Code	Wirkstoff
parenterale Formen N02BE01	Paracetamol
parenterale Formen N02BB02	Metamizol, Natriumsalz
parenterale Formen M01AB05	Diclofenac
parenterale Formen M01AB15	Ketorolac
parenterale Formen M01AE17	Dexketoprofen

Die Abteilung Arzneimittel empfiehlt, folgende Produkte der **Melde- und Lagerpflicht** zu unterstellen (siehe Tabelle 11):

Tabelle 11 Liste der neuen lagerpflichtigen ATC5-Codes der nicht-opioiden Analgetika

ATC-Code	Wirkstoff
parenterale Formen N02BA01	Acetylsalicylsäure, inkl. Lysinacetylsalicylat