



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement für
Wirtschaft, Bildung und Forschung WBF

Bundesamt für wirtschaftliche Landesversorgung BWL
Fachbereich Heilmittel

18. Dezember 2020

ATC-Code B01: Antithrombotische Mittel

**Bericht über die Versorgungsrisiken mit den Medika-
menten aus dem ATC-Code B01: Erstbeurteilung 2019**

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
2. Zielsetzung	5
3. Analyse	5
3.1. Vorgehen	5
3.2. Molekulare Grundlagen der Hämostase.....	6
3.3. Thrombose.....	6
4. Prophylaxe und Therapie von Thrombosen und Thromboembolien (Vitamin K-Antagonisten und direkte orale Antikoagulantien B01AA).....	7
4.1 Verwendung und Verbraucher.....	7
4.2 Versorgungslage.....	8
4.3 Generische Substitution	8
4.4 Therapeutische Substitution	8
4.5 Analyse der Versorgungskette	8
4.6 Durchschnittliche Lagerreichweiten.....	8
4.7 Schlussfolgerungen	8
5. Akute Therapie der Thromboembolie (unfraktionierte Heparine B01AB01)	9
5.1 Verwendung und Verbraucher.....	9
5.2 Versorgungslage.....	9
5.3 Generische Substitution	9
5.4 Therapeutische Substitution	9
5.5 Analyse der Versorgungskette	9
5.6 Durchschnittliche Lagerreichweiten.....	10
5.7 Schlussfolgerungen	10
6. Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse und Therapie der tiefen Venenthrombose (Niedermolekulare Heparine B01AB04-06 und Fondaparinux B01AX05)	10
6.1 Verwendung und Verbraucher.....	10
6.2 Versorgungslage.....	10
6.3 Generische Substitution	10
6.4 Therapeutische Substitution	10
6.5 Analyse der Versorgungskette	11
6.6 Durchschnittliche Lagerreichweiten.....	11
6.7 Schlussfolgerung	11
7. Behandlung der Heparin-induzierten Thrombopenie (Danaproid B01AB09 und Argatroban B01AE03)	11
7.1 Verwendung und Verbraucher.....	11
7.2 Versorgungslage.....	11
7.3 Generische Substitution	11
7.4 Therapeutische Substitution	11
7.5 Analyse der Versorgungskette	12
7.6 Durchschnittliche Lagerreichweiten.....	12
7.7 Schlussfolgerung	12
8. Hereditärer Antithrombin III-Mangel (Antithrombin III B01AB02)	12
8.1 Verwendung und Verbraucher.....	12

8.2	Versorgungslage.....	12
8.3	Generische Substitution	12
8.4	Therapeutische Substitution	12
8.5	Analyse der Versorgungskette	12
8.6	Durchschnittliche Lagerreichweiten	12
8.7	Schlussfolgerung	12
9.	Perkutane Koronarintervention.....	13
9.1	Verwendung und Verbraucher.....	13
9.1.1	Adenosindiphosphat-Rezeptorhemmer: Clopidogrel (B01AC04), Prasugrel (B01AC22), Ticagrelor (B01AC24) und Cangrelor (B01AC25)	13
9.1.2	Acetylsalicylsäure B01AC06.....	14
9.1.3	(GP)-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten	15
10.	Lyse von akuten Verschlüssen (Thrombolytische Enzyme B01AD)	15
10.1	Verwendung und Verbraucher.....	15
10.1.1	rtPA-Analoga: B01AD02 Alteplase und B01AD11 Tenecteplase.....	15
10.1.2	B01AD04 Urokinase	16
10.2	Schlussfolgerung	16
11.	Zusammenfassung	17

1. Zusammenfassung

Im Rahmen des Antithrombotika-Berichtes wurden Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen auf ihre medizinische Notwendigkeit und die Stabilität deren Versorgungsketten analysiert. Dies betrifft die Arzneimittel aus dem ATC-Code B01, welche bei folgenden Indikationen eingesetzt werden (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1: Übersicht der untersuchten Indikationen und deren entsprechende Medikamentengruppen

Indikation	Medikamentengruppe
Prophylaxe und Therapie von Thrombosen und Thromboembolien	- Vitamin K-Antagonisten - Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)
Akute Therapie der Thromboembolien	Unfraktionierte Heparine
Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse und Therapie der tiefen Venenthrombose (TVT)	- Niedermolekulare Heparine - Fondaparinux
Therapie der Heparin-induzierten Thrombopenie	Danaproid & Argatroban
Therapie des Antithrombin III-Mangels	Antithrombin III
perkutane Koronarintervention (PCI)	- Adenosindiphosphat-Rezeptorhemmer - Acetylsalicylsäure (GP)-IIb/IIIa Rezeptorantagonisten
Lyse von akuten Verschlüssen	- rtPA-Analoga (Alteplase und Tenecteplase) - Urokinase

Epoprostenol (ATC B01AC09) und Selexipag (ATC B01AC27) werden bei pulmonaler Hypertonie eingesetzt und werden deshalb zusammen mit den Arzneimitteln für Lungenkrankheiten analysiert.

Der Code B01 antithrombotische Mittel umfasst zum Analysenzeitpunkt September 2018 insgesamt 55 Produkte. Aktuell ist keiner dieser Wirkstoffe in der Verordnung über die Meldestelle für lebenswichtige Humanarzneimittel (SR 531.215.32) aufgeführt.

Als Ergebnis der Analyse sollen die ATC-Codes der Tabelle 2 der Meldepflicht unterstellt werden.

Tabelle 2: Übersicht der ATC-Codes zur Unterstellung zur Meldepflicht

ATC-Code	Wirkstoff	Produkt
B01AA04	Phenprocoumon	Marcoumar®
B01AA07	Acenocoumarol	Sintrom® 4/Sintrom 1 mitis®
B01AB01	Heparin (>100 IE/mL)	Calciparine®, Heparin «Bichsel»®, Heparin Sintetica®, Heparin B. Braun®, Liquemin®
B01AB02	Antithrombin III	Atenativ®, Kybernin® P
B01AB04	Dalteparin	Fragmin®
B01AB05	Enoxaparin	Clexane®/-multi, Inhixa®
B01AB06	Nadroparin	Fraxiforte®, Fraxiparine®
B01AB09	Danaproid	Orgaran®
B01AD04	Urokinase	Urokinase HS medac®
B01AD11	Tenecteplase	Metalyse® 10'000 U
B01AE03	Argatroban	Argatra®
B01AE07	Dabigatran	Pradaxa®
B01AF01	Rivaroxaban	Xarelto®
B01AF02	Apixaban	Eliquis®
B01AF03	Edoxaban	Lixiana®
B01AX05	Fondaparinux	Arixtra®

Im Weiteren wird für den ATC-Code **B01AD02 Alteplase** (Gesamtdosis 1 Anwendung >2mg) die Unterstellung zur **Melde- und Lagerpflicht** empfohlen.

2. Zielsetzung

Im Rahmen des Auftrags der wirtschaftlichen Landesversorgung, der Sicherstellung der Versorgung mit lebenswichtigen Gütern und Dienstleistungen sowie einer Versorgungsstörung eines i.v. Heparins im Jahre 2018 wird die Versorgung mit den antithrombotischen Mitteln (ATC Code B01) untersucht.

3. Analyse

3.1. Vorgehen

Die Produkte unter dem ATC Code B01 wurden in einem ersten Schritt bezüglich der Relevanz für die wirtschaftliche Landesversorgung in Bezug auf die Lebenswichtigkeit (medizinische Notwendigkeit) und auf deren Indikationen diskutiert. Die als nicht lebenswichtig befundenen Wirkstoffe (z.B. orphan diseases) oder Wirkstoffe, welche aufgrund ihrer Indikation in eine andere Analysengruppe gehören (z.B. pulmonale Hypertonie), wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Eine Übersicht der ausgeschlossenen Wirkstoffe und der Begründung findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Liste der ausgeschlossenen ATC5-Codes

ATC-Code	Wirkstoff	Indikation	Begründung
B01AB01	Heparin als Spüllösung	Spüllösung für intravasale Katheter	fehlende Evidenz für einen besseren Effekt als NaCl-Lösungen ¹
B01AC09	Epoprostenol	Pulmonale Hypertonie	Separate Analyse durch die WL
B01AC11	Iloprost		
B01AC21	Treprostinil		
B01AC27	Selexipag		
B01AD02	Alteplase als Spüllösung	Spüllösung für intravasale Katheter	fehlende Evidenz für einen besseren Effekt als NaCl-Lösungen ²
B01AD12	Protein C	Cumarin-induzierte Hautnekrose, Protein-C-Mangel	Orphan disease, ausserhalb der Zuständigkeit der Landesversorgung

In einem zweiten Schritt wurden die Produkte anhand der folgenden Kriterien und der zur systematischen Analyse der Versorgungsrisiken bei den Arzneimitteln entwickelten Risikomatrix untersucht:

- Marktanalyse anhand der IQVIA Zahlen 09/2018 (vergangene 12 Monate)
- Medizinische Notwendigkeit (Beurteilung anhand von Therapierichtlinien und mit Experten der Fachgesellschaften).
- Gruppierung der Arzneimittel nach deren Indikationen
- Substitutionsmöglichkeiten (Beurteilung durch Experten der Fachgesellschaften)
- Versorgungskette (Firmeninformationen)

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

- Schweizerische Neurologische Gesellschaft
- Schweizerischen Gesellschaft für Angiologie
- Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine und Innere Medizin
- Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie

Im Hinblick auf den verheerenden Effekt der Afrikanischen Schweinepest auf die Schweinezucht wurde eine zusätzliche Umfrage zur Risikoeinschätzung bei Heparin und den Heparinoiden (B01AB), welche

¹ <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010996.pub2/full/de> online Zugriff 21.10.2019

² <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010996.pub2/full/de> online Zugriff 21.10.2019

in irgendeiner Form Bestandteile aus Schweinedärmen enthalten, durchgeführt. Es ist auch zu beachten, dass vom Wirkstoff Urokinase (B01AD04) zurzeit kein Arzneimittel auf dem Schweizer Markt erhältlich ist, aber dessen medizinische Notwendigkeit als hoch eingeschätzt wird.

3.2. Molekulare Grundlagen der Hämostase

Die Blutgerinnung (Hämostase) ist ein auf mehreren Ebenen gesteuerter Mechanismus zur Verhinderung des exzessiven Blutverlusts durch Schäden in den Gefässwänden. Bei gesunden Menschen besteht ein Equilibrium zwischen pro- und anti-koagulatorischen Faktoren, welches zum einen verhindert, dass es bei Verletzungen zu einem exzessiven Blutverlust kommt und zum anderen einer spontanen Gerinnung innerhalb des Blutkreislaufes entgegenwirkt. Oft wird die Hämostase in die primäre und die sekundäre Hämostase eingeteilt.

Die primäre Hämostase tritt unmittelbar nach der Schädigung der Gefässwand ein und löst lokal eine Vasokonstriktion, Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation (weisser Abscheidungs-thrombus) aus. Die Thrombozytenaggregation läuft bei Gefässwandveränderungen über die endogene Aktivierung (Faktor VIII, IX, XI und XII) ab und bei Gewebsverletzungen geschieht dies über die exogene Aktivierung (Faktor III und VII). Bei beiden Aktivierungsformen der Thrombozytenaggregation spielen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren und Thromboxan A₂ eine wichtige Rolle³. Die sekundäre Phase der Gerinnung wird von aktiviertem Faktor Xa eingeleitet⁴, welches Thrombin aktiviert. Das aktivierte Thrombin katalysiert die Dissoziation von Fibrinogen zu einzelnen Fibrinmolekülen, die sich zu Fibrinketten verknüpfen.⁵ Mit Hilfe von aktiviertem Faktor XIII werden die Fibrinketten dann zu einem netzartigen Gebilde verknüpft. Dieses Netz verklebt die Thrombozyten und fängt viele Erythrozyten ein, was zu einer Rotfärbung des Thrombus führt (roter Thrombus). Der Thrombus wird im Laufe des Heilungsprozesses durch das Enzym Plasmin abgebaut, welches in der Lage ist, die Fibrinketten aufzulösen.⁶

3.3. Thrombose

Eine Thrombose ist ein vollständiger oder partieller Verschluss (Verlegung) von Arterien, Venen oder Herzhöhlen (Herzthrombose) durch intravasale Blutgerinnung mit Bildung von Blutkoageln aus Thrombozytenaggregaten und Fibrin. Die Virchow-Trias beschreibt die 3 Hauptfaktoren zur Entstehung von Thrombosen: Gefässwandveränderungen (z. B. durch lokale Entzündungsreaktion, Gefässsklerose, Trauma), Zirkulationsstörungen (herabgesetzte Blutströmungsgeschwindigkeit, z.B. bei Varizen, Operation, Immobilisierung, Herzinsuffizienz) und Viskositätsveränderungen des Bluts oder Koagulationsstörungen (z. B. Thrombozytose oder Thrombophilie). Risikofaktoren sind u.a. Nikotinkonsum, erhöhter Cholesterinspiegel und hormonale Veränderungen (z.B. Schwangerschaft, Kontrazeptiva).⁷

Im Folgenden wird auf zwei Krankheitsbilder näher eingegangen: die tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose (TVT) und die Lungenembolie. Bei der TVT handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der Leit- oder Muskelvenen durch Blutgerinnsel. Die TVT entsteht infolge vorübergehenden Risikosituationen (z.B. Immobilisation, Operation), bei dauerhaften Risiken (erbliche Thrombophilie) oder bei aktivem Malignom. Die Ziele der Behandlung sind es, eine Lungenembolie zu vermeiden, die Auflösung der Thromben bzw. das Thrombenwachstum zu stoppen, um das Auftreten und den Schweregrad eines postthrombotischen Syndroms zu vermindern. Die Therapie der TVT umfasst Medikamente, Mobilisierung und Kompressionstherapie.⁸ Als initiale Antikoagulation und Erhaltungstherapie bei TVT werden die älteren Antikoagulantien Acenocoumarol, Phenprocoumon (Coumarine), niedermolekulares Heparin, Fondaparinux sowie die neueren oralen Antikoagulantien Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban (direkte orale Antikoagulantien [DOAK]) eingesetzt. Die Initialbehandlung erfolgt entweder mit demselben Medikament wie in der Erhaltungsphase (jedoch in höherer Dosis) oder mit einem parenteralen Antikoagulans (niedermolekulares Heparin, unfractioniertes Heparin oder Fondaparinux).⁹

Schwangerschaftsassozierte tiefe Beinvenenthrombosen sind eine Sonderform und eine der häufigsten Komplikationen in der Schwangerschaft. (1-2 Schwangerschaften pro 1'000).¹⁰ Zur Therapie in der

³ Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen, 2008

⁴ <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Faktor-Xa-Inhibitoren> Onlinezugriff 10.06.2020

⁵ Pharmakotherapie in der Anästhesie und der Intensivmedizin, Tonner und Hein, 2011

⁶ Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen, 2008

⁷ <https://www.pschyrembel.de/thrombose/KOMHS/doc/>, Onlinezugriff 15.05.2019

⁸ https://www.guidelines.fmh.ch/index_detail.cfm?id=AF8F864287AFE481540B5358A63B5740, Onlinezugriff 15.05.2019

⁹ 2017 Antithrombotika Pocketguide, Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA), 2017

¹⁰ <https://de.wikipedia.org/wiki/Thrombose>, Onlinezugriff 17.01.2019

Schwangerschaft und Wochenbett gelten niedermolekulare Heparine als sicher, da sie nicht plazenta-gängig sind.¹¹

Die Lungenembolie als zweites Krankheitsbild ist eine teilweise oder komplette Verlegung der Lungenarterien durch aus der Peripherie eingeschwemmte Blutgerinnsel. Die antithrombotische Therapie richtet sich nach der Risikokategorie. Bei niedrigem und intermediär-niedrigem Risiko entspricht die Initial-, die Erhaltungs- und die verlängerte Erhaltungstherapie derjenigen der TVT. Liegt ein intermediär-hohes Risiko vor, wird als Initialtherapie unfractioniertes Heparin verabreicht. Bei hämodynamischer Dekompensation erfolgt eine Thrombolyse. Die Erhaltungstherapie und die verlängerte Erhaltungstherapie stimmt mit derjenigen der TVT überein. Liegt ein hohes Risiko vor, wird eine systemische Thrombolyse, bevorzugt welche mit rekombinantem Plasminogenaktivator (rt-PA) durchgeführt wird. Als Initialtherapie und begleitende Therapie der Thrombolyse ist unfractioniertes Heparin indiziert. Die Antikoagulations-Erhaltungstherapie und die verlängerte Erhaltungstherapie ist identisch mit derjenigen der TVT.¹²

In der Allgemeinbevölkerung liegt die jährliche Inzidenz symptomatischer TVT bei 90 bis 130 auf 100'000 Einwohner. Dies entspricht im Mittel 0,1% und variiert in Abhängigkeit von Definition, Alters- und Geschlechtsverteilung, ethnischer Zugehörigkeit und dem Vorhandensein variabler Risikofaktoren.¹³ In der Schweiz erleiden jedes Jahr 2 von 1'000 Personen eine Thrombose oder eine Lungenembolie.¹⁴ Im Jahr 2016 sind 342 Menschen an einer Lungenembolie gestorben.¹⁵ Die Lungenembolie ist nach Herzinfarkt und Schlaganfall die dritthäufigste letale Herz-Kreislauf-Erkrankung.¹⁶

Der ATC Code B01 beinhaltet Medikamente zur Prophylaxe und Behandlung thromboembolischer Erkrankungen. Aktuell besteht keine Meldepflicht für diese Wirkstoffe.

4. Prophylaxe und Therapie von Thrombosen und Thromboembolien (Vitamin K-Antagonisten und direkte orale Antikoagulationen B01AA)

4.1 Verwendung und Verbraucher

Vitamin K-Antagonisten (Coumarine; B01AA) und direkte orale Antikoagulantia (DOAK; B01AE07 Dabigatran und B01AF direkte Faktor Xa Inhibitoren) sind oral verfügbare Gerinnungshemmer, welche die Bildung des Fibrinnetzes unterbinden. Es werden dabei entweder mehrere Faktoren der Gerinnungskaskade (Vitamin K-Antagonisten) oder nur ein gemeinsamer Faktor beider Kaskaden gehemmt (direkte orale Antikoagulationen). Die Vitamin K-Antagonisten lösen einen Mangel an Vitamin-K-Hydrochinon aus, welches wichtig für die Funktionsfähigkeit der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X ist.

Die DOAKs heissen so, weil sie oral verfügbar sind und direkt in die Gerinnungskaskade eingreifen. Dabigatran hemmt das Thrombin und dadurch schliesslich die Bildung von Fibrin. Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban inhibieren den Faktor Xa, welcher für die Thrombin Aktivierung zuständig ist.¹⁷

Da die Vitamin K-Antagonisten ihre Wirkung erst nach 3-5 Tagen entfalten, sind sie nicht für die akute Therapie, sondern nur für die Prophylaxe geeignet. Hauptindikationen dieser Produkte sind die Prophylaxe und die Therapie von Thrombosen und Embolien. Auch haben die Coumarine eine relativ lange Halbwertszeit, weshalb die einmalige tägliche Gabe von geringen Dosen für die Antikoagulation schon ausreichend ist. Aufgrund der langen Wirkung der Coumarine hat das einmalige Aussetzen der Medikation einen geringeren Effekt auf die Antikoagulation als das einmalige Aussetzen eines DOAKs. Jedoch haben die Vitamin K-Antagonisten ein sehr enges therapeutisches Fenster. Als Folge muss die Gerinnungsneigung der behandelten Patienten engmaschig beobachtet werden. Zu beachten ist auch, dass Coumarine mit vielen Medikamenten und Nahrungsmitteln interagieren und deswegen oft schwere unerwünschten Arzneimittelwirkungen auftreten können.

DOAKs gehören zu einer neuen Generation von antikoagulatorischen Medikamenten, welche noch Patent-geschützt sind. Deshalb ist die Therapie mit den DOAKs deutlich kostenintensiver als mit den Coumarinen. Momentan gibt es nur wenige Informationen zu deren Einsatz bei Nieren-insuffizienten Pati-

¹¹ <https://www.medix.ch/wissen/guidelines/herz-kreislauf-erkrankungen/thromboembolie.html>, Onlinezugriff 19.06.2019

¹² 2017 Antithrombotika Pocketguide, Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA), 2017

¹³ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf, Onlinezugriff 08.05.2019

¹⁴ <https://www.beobachter.ch/gesundheit/krankheit/thrombose-blutgerinnsel#>, Onlinezugriff 16.05.2019

¹⁵ Auskunft BFS, Todesursachenauswertung Lungenembolie, 16.05.2019

¹⁶ <https://www.dga-gefaessmedizin.de/de/patienten/venenerkrankungen/thrombose.html>, Onlinezugriff 15.06.2019

¹⁷ Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen, 2008

enten, Schwangeren und Minderjährigen. Im Gegensatz zu den Coumarinen haben die DOAKs aufgrund ihres Wirkungsmechanismus ein breiteres therapeutisches Fenster und eine kürzere Halbwertszeit.

Die Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten oder DOAKs erfolgt als eine zeitlich beschränkte oder unbeschränkte chronische Therapie. Die initiale, lebensrettende Therapie einer akuten Thrombose oder Thromboembolie erfolgt jedoch mit niedermolekularem oder unfractioniertem Heparin.

Allein von der TVT sind in der Schweiz jährlich 80'000 Patienten betroffen. Im Jahr 2016 erlitten rund 30'000 Patienten einen Herzinfarkt oder Schlaganfall. Rund 200'000 Patienten in der Schweiz sind von Vorhofflimmern betroffen, viele davon brauchen eine Embolieprophylaxe.

4.2 Versorgungslage

Folgende Produkte fallen in diese Gruppe:

B01AA04	Phenprocoumon (Marcoumar®)
B01AA07	Acenocoumarol (Sintrom®)
B01AE07	Dabigatran (Pradaxa®)
B01AF01	Rivaroxaban (Xarelto®)
B01AF02	Apixaban (Eliquis®)
B01AF03	Edoxaban (Lixiana®)

4.3 Generische Substitution

Es gibt keine generische Substitution.

4.4 Therapeutische Substitution

Die verschiedenen Wirkstoffe können untereinander therapeutisch substituiert werden. Im Notfall könnten auch subkutane oder parenterale Alternativen hinzugezogen werden, diese werden hier aber nicht berücksichtigt. Da die DOAKs relativ neu auf dem Markt sind, gibt es wenige Studien zu deren Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz. Deshalb sollten Patienten mit Niereninsuffizienz, wenn möglich, mit Phenprocoumon behandelt werden.¹⁸

4.5 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.

4.6 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die Momentaufnahme der durchschnittlichen Lagerreichweiten der Firmen ergab ein Spektrum von 1.9-70.5 Monaten.

4.7 Schlussfolgerungen

DOAK und Vitamin K-Antagonisten haben mehrheitlich eine mittlere Versorgungssicherheit und einen hohen Medical Need. Bei den DOAKs ist die Marktverteilung sehr unausgeglich. Es wird entschieden, für alle behandelten Wirkstoffe eine **Meldepflicht** zu empfehlen.

¹⁸ Neue Medikamente sorgen für dünnes Blut, Herz und Hirnschlag, Januar 2015

5. Akute Therapie der Thromboembolie (unfraktionierte Heparine B01AB01)

5.1 Verwendung und Verbraucher

Unfraktioniertes Heparin besitzt eine Grösse von ca. 4-40 kDa¹⁹ und hat die Fähigkeit, Antithrombin III zu aktivieren. Das aktive Antithrombin III hemmt dann die Gerinnungsfaktoren Thrombin und Factor Xa. Da unfraktioniertes Heparin oral nicht verfügbar ist, umfasst die Gruppe sowohl subkutane wie intravenöse Applikationsformen.

Unfraktionierte Heparine werden zur akuten Therapie von Thromboembolien eingesetzt. Die Behandlung mit unfraktionierten Heparinen erfolgt meist als eine zeitlich beschränkte Therapie. Die initiale, lebensrettende Therapie erfolgt mit niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin. Zur Häufigkeit der Diagnose konnten keine Zahlen gefunden werden. Für die Risikobeurteilung wird angenommen, dass die Zahl ähnlich der Behandlungszahl von mit niedermolekularen Heparinen behandelten Patienten entspricht. Diese liegt bei über 50'000 Patienten/Jahr. Der Stellenwert für den Arzt dieser Produkte in der Therapie wird als hoch angesehen und die Therapie gilt gemäss geltenden Therapierichtlinien als Notfalltherapie (Standardtherapie). Bei bestimmten Patientengruppen (z.B. Schwangere, Niereninsuffizienz, Notwendigkeit der schnellen Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung, Allergien) ist Heparin essentiell. Für beide galenischen Formen (Fertigspritzen versus Ampullen) wird die medizinische Notwendigkeit ähnlich beurteilt.

5.2 Versorgungslage

In der Schweiz sind 5 Produkte mit unfraktioniertem Heparin auf dem Markt:

- Calciparine® Fertigspritzen s.c.
- Heparin «Bichsel»® 1'000 I.E./ml, 5'000 I.E./ml Ampullen/Vial
- Heparin Fresenius® Ampullen
- Heparin-Na B. Braun® Ampullen
- Liquemin® Fertigspritzen/Ampullen

5.3 Generische Substitution

Es gibt keine generische Alternativen für unfraktioniertes Heparin, da es sich bei Heparin um einen biologisch generierten Wirkstoff (Polysaccharid) handelt. Die Produkte des ATC Codes B01AB01 können als Biosimilars angesehen werden. Diese können untereinander substituiert werden, weil ihre biologische Aktivität als internationale Einheit (IE) genormt ist.

5.4 Therapeutische Substitution

Als therapeutische Alternativen stehen für die meisten Indikationen subkutan applizierbare niedermolekulare Heparine (Dalteparin, Enoxaparin und Nadroparin), intravenös applizierbare niedermolekulare Heparine (Dalteparin und Enoxaparin), und subkutan applizierbares Fondaparinux (B01AX05) zur Verfügung. Bei bestimmten Patientengruppen (z.B. Niereninsuffizienz, Notwendigkeit der schnellen Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung, Allergien) ist fraktioniertes Heparin allerdings essentiell und kann nicht substituiert werden.

5.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen Hersteller durchgeführt. Die Untersuchung ergab für fraktioniertes Heparin ein tiefes Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis. Aktuell gibt es keine Hinweise auf Versorgungsstörungen durch die afrikanische Schweinepest. Der Kilopreis für den Wirkstoff ist aber auf dem internationalen Markt durch das verminderte Angebot gestiegen. Die WL-Umfrage bei den Herstellern zur afrikanischen Schweinepest ergab, dass die Zulassungsinhaberinnen ihre Rohstoffe teilweise aus China oder anderen betroffenen Ländern beziehen. Die Ausbreitung der Schweinepest wird von den Zulassungsinhaberinnen sorgfältig überwacht. Als Massnahme zur Versorgungssicherung werden neue Bezugsquellen evaluiert Produktionskapazitäten optimiert, und/oder Lager temporär vergrössert.

¹⁹ Pharmakotherapie in der Anästhesie und der Intensivmedizin, Tonner und Hein, 2011

5.6 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die Momentaufnahme der durchschnittlichen Lagerreichweiten der Firmen ergab ein Spektrum von 1.5-24 Monaten.

5.7 Schlussfolgerungen

Das Resultat der Risikomatrix ergibt bei den unfractionierten Heparin Produkten grösstenteils eine hohe Versorgungssicherheit und einen hohen Medical Need. Wegen der unausgewogenen Marktverteilung bei den subkutanen und intravenösen (Notfalltherapie) unfractionierten Heparinen ist die Versorgung bei einem Ausfall dieser Produkte gefährdet. Exemplarisch soll dabei der Lieferunterbruch eines unfractionierten Heparins im Jahre 2018 genannt werden, welcher aufgrund des hohen Marktanteils zu einem gravierenden Engpass mit Konsequenzen für die Therapie führte. Aus diesem Grund empfiehlt die Abteilung Arzneimittel, die unfractionierten Heparine trotz des aktuell geringen Versorgungsrisikos der **Meldepflicht** zu unterstellen.

6. Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse und Therapie der tiefen Venenthrombose (Niedermolekulare Heparine B01AB04-06 und Fondaparinux B01AX05)

6.1 Verwendung und Verbraucher

Niedermolekulares Heparin ist zwischen 4.0-6.5 kDa gross²⁰. Das niedermolekulare Heparin bindet an Antithrombin III, wodurch Antithrombin III verstärkt an die aktivierte Form des Gerinnungsfaktor Xa bindet und diesen dabei deaktiviert. Da niedermolekulares Heparin oral nicht verfügbar ist, umfasst die Gruppe sowohl subkutane wie intravenöse Applikationsformen.

Die Produkte werden hauptsächlich zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse und zur Therapie der TVT zur Verhinderung einer Lungenembolie eingesetzt. Der Schweregrad der Erkrankung ist invalidisierend bis tödlich. Die Häufigkeit der Diagnose wird analog zu den anderen Gruppen (siehe Abschnitt 5.1) auf über 50'000 Patienten/Jahr geschätzt. Die Therapie wird gemäss den geltenden Therapierichtlinien²¹ als Basis- und als Notfalltherapie verwendet.

6.2 Versorgungslage

Folgende Produkte fallen in diese Gruppe:

B01AB04	Dalteparin (Fragmin®)
B01AB05	Enoxaparin (Clexane®/Clexane® multi)
B01AB06	Nadroparin (Fraxiforte®, Fraxiparine®)
B01AX05	Fondaparinux (Arixtra®)

6.3 Generische Substitution

Für Dalteparin und Fondaparinux gibt es keine Biosimilars. Seit dem 1. August 2020 gibt es für den Wirkstoff Enoxaparin das Biosimilar Inhixa®. Da Inhixa® erst seit Kurzem auf dem Markt ist, wurde es in der Risikobeurteilung nicht berücksichtigt.

Nadroparin existiert in zwei verschiedenen Formulierungen als Fraxiforte® zur subkutanen Applikation und Fraxiparine® sowohl zur subkutanen wie zur intravenösen Applikation.

6.4 Therapeutische Substitution

Die Wirkstoffe Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin und Fondaparinux stehen untereinander als therapeutische Alternativen zur Verfügung. Als weitere therapeutische Alternativen geben die Fachgesellschaften und die Therapierichtlinien auch unfractionierte Heparine oder orale Substanzen in hoher Dosierung wie Vitamin K-Antagonisten (ATC Code B01AA) oder DOAK (B01AE03 und B01AF) an.

²⁰ Pharmakotherapie in der Anästhesie und der Intensivmedizin, 2011

²¹ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002k_S2k_VTE_Venenthrombose- Lungenembolie_2017-04.pdf

6.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen Hersteller durchgeführt. Die Untersuchung ergab für niedermolekulare Heparine ein mittleres Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

6.6 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die Momentaufnahme der durchschnittlichen Lagerreichweiten der Firmen ergab ein Spektrum von 3.6-12.5 Monaten.

6.7 Schlussfolgerung

Alle Niedermolekulare Heparine haben grösstenteils eine mittlere Versorgungssicherheit und einen hohen Medical Need. Die Abteilung Arzneimittel empfiehlt, die niedermolekularen Heparine trotz des mittleren Versorgungsrisikos der **Meldepflicht** zu unterstellen.

7. Behandlung der Heparin-induzierten Thrombopenie (Danaproid B01AB09 und Argatroban B01AE03)

7.1 Verwendung und Verbraucher

Es gibt zwei Formen der heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT). Die HIT Typ I entsteht durch eine direkte Bindung von Heparin und Thrombozyten. Dies führt zu einer moderaten Senkung der Thrombozytenzahl während der Therapie, welcher keiner therapeutischen Intervention bedarf. Die HIT Typ II ist eine durch das Heparin ausgelöste Immunreaktion gegen die Thrombozyten und manifestiert sich durch einen ausgeprägten Abfall der Thrombozytenzahl. Zudem entsteht vermehrt Thrombin, was zu einer gesteigerten Gerinnungsneigung (Hyperkoagulation) führt²². Im Falle einer HIT Typ II muss das Heparin umgehend abgesetzt werden. Damit die Antikoagulation trotz des Absetzens von Heparin aufrechterhalten werden kann, können Danaproid B01AB09 und Argatroban B01AE03 gegeben werden. Danaproid wirkt ähnlich wie Heparin und Argatroban ist ein direkter Thrombinhemmer.

Die HIT Typ II ist eine Nebenwirkung der Heparintherapie, welche schwerwiegende bis tödliche Konsequenzen für den Patienten haben kann. Die Therapie muss sofort (noch vor einer genaueren diagnostischen Abklärung) umgestellt werden. Die Häufigkeit der HIT Typ II liegt bei 0.3-3.0% aller Heparintherapien²³, die Häufigkeit der Diagnose wird als selten geschätzt (weniger als 5'000 Patienten/Jahr). Der medizinische Stellenwert dieser zwei Wirkstoffe für den Arzt ist hoch. Gemäss den geltenden Therapierichtlinien handelt es sich um eine Basis- respektive Notfalltherapie.

7.2 Versorgungslage

Folgende Produkte fallen in diese Gruppe:

B01AB09	Danaproid (Orgaran®)
B01AE03	Argatroban (Argatra®)

7.3 Generische Substitution

Es gibt keine generische Substitution.

7.4 Therapeutische Substitution

Die Produkte Orgaran® und Argatra® können untereinander ersetzt werden, allfällige individuelle Unverträglichkeiten ausgenommen.

²² https://flexikon.doccheck.com/de/Heparin-induzierte_Thrombozytopenie, Onlinezugriff 19.02.2020

²³ <http://zpth.ch/wp-content/uploads/2011/06/HITreview-AsmisCHMedForum2004.pdf>, Onlinezugriff 19.02.2020

7.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen Hersteller durchgeführt. Die Untersuchung ergab ein tiefes bis hohes Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

7.6 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die Momentaufnahme der durchschnittlichen Lagerreichweiten der Firmen ergab ein Spektrum von 5.0 bis 9.0 Monaten.

7.7 Schlussfolgerung

Die Resultate der Risikomatrix ergeben ein tiefes bis hohes Versorgungsrisiko und einen hohen Medical Need. Die Marktverteilung ist sehr unausgewogen. Deshalb wird entschieden, für diese Produkte eine **Meldepflicht** zu empfehlen.

8. Hereditärer Antithrombin III-Mangel (Antithrombin III B01AB02)

8.1 Verwendung und Verbraucher

Antithrombin III aus menschlichem Plasma wird bei einem angeborenen Mangel desselben eingesetzt. Die Erkrankung tritt mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 1:5'000 auf und ist deshalb selten (ca. 1'600 Patienten/Jahr). Unbehandelt ist die Erkrankung tödlich. Es handelt sich um eine chronische Therapie. Der Stellenwert der Medikamente ist für den Arzt hoch, es handelt sich um eine Basistherapie. Es gibt keine therapeutische Alternativen.

8.2 Versorgungslage

Folgende Produkte fallen in diese Gruppe:

- Atenativ®
- Kybernin® P

8.3 Generische Substitution

Beim Antithrombin III handelt es sich um einen biologischen Wirkstoff (Protein). Eine generische Substitution ist nicht möglich, weil diese zwei Produkte nicht nach einer internationalen Einheit für die biologische Aktivität genormt sind.

8.4 Therapeutische Substitution

Die Produkte können untereinander ersetzt werden, allfällige Unverträglichkeiten ausgenommen. Andere therapeutische Alternativen gibt es nicht.

8.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen Antithrombin III Hersteller durchgeführt. Die Untersuchung ergab ein mittleres Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

8.6 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die Momentaufnahme der durchschnittlichen Lagerreichweiten der Firmen ergab ein Spektrum von 4.0 bis 12.5 Monaten.

8.7 Schlussfolgerung

Die Resultate der Risikomatrix für Antithrombin III ergeben eine mittlere Versorgungssicherheit und einen hohen Medical Need. Es wird entschieden, für diese Produkte eine **Meldepflicht** zu empfehlen.

9. Perkutane Koronarintervention

9.1 Verwendung und Verbraucher

Die Wirkstoffklassen der Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptorhemmer, der irreversiblen Cox-I Inhibitoren und die (GP)-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten sind alle Thrombozytenaggregationshemmer, welche vor als auch während der perkutanen Koronarintervention (PCI) und beim akutem Koronarsyndrom eingesetzt werden. Gemäss der Guidelines (ESC)²⁴ sind die Arzneimittel alternativ verwendbar und der Risikosituation des Patienten anzupassen. Standard ist nach wie vor die Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS).

Im Jahr 2017 wurden insgesamt 25'527 PCIs durchgeführt²⁵, es wurden ca. 52'100 Patienten wegen eines akuten Koronarsyndroms im Jahre 2015²⁶ behandelt. Zudem erleiden jährlich ca. 16'000 Patienten einen Hirnschlag in der Schweiz²⁷. Zur Therapie der erwähnten Erkrankungen werden standardmässig Clopidogrel in Kombination mit ASS genutzt. Als Alternative können andere Adenosindiphosphat-Rezeptorhemmer oder (GP)-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten in Kombination mit ASS eingesetzt werden.

9.1.1 Adenosindiphosphat-Rezeptorhemmer: Clopidogrel (B01AC04), Prasugrel (B01AC22), Ticagrelor (B01AC24) und Cangrelor (B01AC25)

Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor und Cangrelor sind Inhibitoren des ADP-Rezeptors vom Subtyp P2Y₁₂ und unterdrücken damit die Aktivität des (GP)-IIb/IIIa-Rezeptors.

In Kombination mit ASS werden alle ADP-Rezeptorhemmer während und nach der PCI und bei akutem Koronarsyndrom gebraucht. Gemäss den Guidelines (ESC) sind die Produkte alternativ verwendbar und der Risikosituation des Patienten anzupassen. Standard ist nach wie vor Clopidogrel in Kombination mit ASS. Jedoch ist zu beachten, dass 10% der Bevölkerung den Pro-Drug Clopidogrel aufgrund einer geringen CYP2C19-Aktivität (poor metabolizer) nicht aktivieren können (sogenannte Clopidogrel Resistenz). Auch besteht ein hohes Potenzial für Arzneimittelinteraktionen, wenn mehrere CYP2C19 Substrate/Inhibitoren eingenommen werden²⁸.

Der Wirkstoff Clopidogrel kann als Monotherapie für Prävention atherothrombotischer Ereignisse, bei der manifesten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und bei kürzlichem Schlaganfall oder Herzinfarkt eingesetzt werden.

9.1.1.1 Versorgungslage

Folgende Produkte fallen in diese Gruppe:

B01AC04	Clopidogrel (Plavix®, 7 generische Produkte)
B01AC22	Prasugrel (Efient®)
B01AC24	Ticagrelor (Brilique®)
B01AC25	Cangrelor (Kengrexal®)
B01AC30	Clopidogrel/ASS (DuoPlavin®)

9.1.1.2 Generische Substitution

Für Clopidogrel gibt es 7 generische Produkte. Bei den anderen Wirkstoffen existieren keine Generika.

9.1.1.3 Therapeutische Substitution

Die verschiedenen Wirkstoffe sind in der Kombination mit ASS für die PCI untereinander therapeutisch substituierbar. Zudem können (GP)-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Eptifibatiden (B01AC16) und Tirofiban (B01AC17) in Kombination mit ASS für die PIC eingesetzt werden.

²⁴ 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, European Heart Journal, 2019

²⁵ http://www.ptca.ch/DOCS_PUBLIC/ptca_statistics_2017.pdf, Onlinezugriff 01.01.2019

²⁶ Zahlenbroschüre 2016 der Schweizerischen Herzstiftung, 2016

²⁷ <https://www.swissneuro.ch/view/Content/schlaganfall>, Onlinezugriff 15.07.2020

²⁸ Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen 2008

9.1.1.4 Analyse der Versorgungsketten

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen Adenosindiphosphat-Rezeptorhemmer Hersteller durchgeführt. Die Untersuchung ergab ein tiefes bis mittleres Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

9.1.1.5 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die Momentaufnahme der durchschnittlichen Lagerreichweiten der Firmen ergab ein Spektrum von 2.6 bis 48.3 Monaten.

9.1.1.6 Schlussfolgerungen

Die Resultate der Risikomatrix für die Produkte mit den Adenosindiphosphat-Rezeptorhemmern ergeben eine hohe Versorgungssicherheit und einen hohen Medical Need. Die Abteilung AZM empfiehlt für diese Arzneimittelgruppe **keine weiteren Massnahmen** durch die Landesversorgung.

9.1.2 Acetylsalicylsäure B01AC06

ASS inhibiert irreversibel die Cyclooxygenase I in den Thrombozyten, wodurch diese kein Thromboxan A₂ mehr synthetisieren können. Durch die verminderte Thromboxan A₂-Synthese wird die Thrombozytenaggregation gehemmt.²⁹ Als Thrombozytenaggregationshemmer wird ASS niedrig dosiert verwendet (100-300mg). Neben den erwähnten Indikationen, bei welchen ASS in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt wird, wird ASS auch alleine zur Prophylaxe des Schlaganfalls und Re-Infarkts eingesetzt. Während der Nutzen in der Primärprophylaxe nicht belegt werden konnte, ist er in der Sekundärprophylaxe unbestritten. Das Blutungsrisiko muss allerdings gegen den prophylaktischen Nutzen abgewogen werden. In Kombination mit Clopidogrel gehört es zur Standardtherapie vor, während und nach der PCI. Anhand der Verkaufszahlen wird geschätzt, dass mehr als 50'000 Patienten unter prophylaktischen Dosen ASS stehen. ASS gehört zur Standardtherapie nach Herzinfarkt und Schlaganfall und ist deshalb für den behandelnden Arzt wichtig.

9.1.2.1 Versorgungslage

Folgende Produkte fallen in diese Gruppe:

B01AC06 Acetylsalicylsäure (Aspirin® Cardio und 5 generische Produkte)

9.1.2.2 Generische Substitution

Neben dem Original Aspirin® Cardio gibt es in den verwendeten Dosierungen (75-300mg) 5 generische Produkte. Unter dem ATC Code N02BA01 gibt es noch weitere Produkte in Dosierungen von 500-1000mg, welche zur Schmerztherapie eingesetzt werden.

9.1.2.3 Therapeutische Substitution

In den eingesetzten Kombinationstherapien gibt es keinen adäquaten Ersatz für ASS, allenfalls kann es aber weggelassen werden. Bei der Prophylaxe von Herzinfarkt und Schlaganfall können im Notfall andere Antithrombotika eingesetzt werden, allerdings ist dort das Nutzen/Risiko Verhältnis ungünstiger und die Therapiekosten steigen um ein Vielfaches. Für die Analyse wurde aus den erwähnten Gründen deshalb davon ausgegangen, dass es keine therapeutische Substitution für ASS gibt.

9.1.2.4 Analyse der Versorgungsketten

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen ASS Hersteller durchgeführt. Die Untersuchung ergab ein tiefes bis mittleres Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

9.1.2.5 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die Momentaufnahme der durchschnittlichen Lagerreichweiten der Firmen ergab ein Spektrum von 0.3 bis 9.0 Monaten.

9.1.2.6 Schlussfolgerungen

Die Resultate der Risikomatrix für die Produkte mit ASS ergeben eine mehrheitlich grosse Versorgungssicherheit und einen hohen Medical Need. Es wird entschieden, dass für diese Produkte **keine Massnahmen** notwendig sind.

²⁹ Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen, 2008

9.1.3 (GP)-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

(GP)-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten verhindern die Verknüpfung aktivierter Thrombozyten über die Fibrinogenbrücken³⁰. Die (GP)-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Eptifibatiden (B01AC16) und Tirofiban (B01AC17) werden während der PCI zur Verhinderung von Thrombosen zusammen mit ASS oder Heparin verwendet.

9.1.3.1 Versorgungslage

Folgende Produkte fallen in diese Gruppe:

B01AC16	Eptifibatid (Integrilin®)
B01AC17	Tirofiban (Aggrastat®)

9.1.3.2 Generische Substitution

Es gibt bei beiden Wirkstoffen keine Generika.

9.1.3.3 Therapeutische Substitution

Die beiden Wirkstoffe können alternativ verwendet werden. Ausserdem steht die Standardtherapie mit Clopidogrel (B01AC04) oder auch die Wirkstoffe Prasugrel (B01AC22) und Ticagrelor (B01AC24) zur Verfügung. Alle Wirkstoffe müssen mit ASS oder Heparin kombiniert werden.

9.1.3.4 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen (GP)-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Hersteller durchgeführt. Die Untersuchung ergab ein mittleres Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

9.1.3.5 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die Momentaufnahme der durchschnittlichen Lagerreichweiten der Firmen ergab ein Spektrum von 8.5 bis 12.0 Monaten.

9.1.3.6 Schlussfolgerung

Die (GP)-IIb/IIIa Rezeptorantagonisten haben eine mittlere Versorgungssicherheit und einen mittleren Medical Need. Es wird entschieden, dass für diese Produkte zurzeit **keine Massnahmen** notwendig sind.

10. Lyse von akuten Verschlüssen (Thrombolytische Enzyme B01AD)

10.1 Verwendung und Verbraucher

Diese Produkte werden notfallmässig zur Lyse von akuten Verschlüssen eingesetzt. In die Gruppe der thrombolytischen Enzyme gehören die Alteplase (B01AD02), Tenecteplase (B01AD04) und Urokinase (B01AD11).

In der Schweiz betrug die Inzidenzrate für einen akuten Myokardinfarkt im Jahr 2016 183 pro 100'000 Einwohner³¹, was in der Schweiz 14'640 Patienten entspricht. In der Schweiz erleiden jedes Jahr ca. 16'000 Personen einen Hirnschlag, davon führt jeder vierte zum Tod³².

10.1.1 rtPA-Analoga: B01AD02 Alteplase und B01AD11 Tenecteplase

Zu den recombinant tissue plasminogen activator (rtPA)-Analoga gehören die Wirkstoffe Alteplase (B01AD02) und Tenecteplase (B01AD11). Es handelt sich um rekombinante Gewebsplasminogenaktivatoren. Sie aktivieren das Plasmin, welches dann das Fibrinnetz abbaut.³³ Die (rtPA)-Analoga werden beim akuten Herzinfarkt als Notfalltherapie so rasch wie möglich gebraucht, wenn nicht innert weniger

³⁰ Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen, 2008

³¹ <https://www.obsan.admin.ch/de/indikatoren/myokardinfarkt>, Onlinezugriff 16.05.2019

³² https://www.swissheart.ch/fileadmin/user_upload/Swissheart/Shop/PDF_Broschueren/Hirnschlag_DE_web.pdf, Onlinezugriff 16.5.2019

³³ Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen 2008

Stunden eine PCI durchgeführt werden kann. Die Medikamente gehören mit der PCI zu den lebensrettenden Massnahmen nach einem Herzinfarkt oder einem Schlaganfall und sind deshalb für den behandelnden Arzt als wichtig zu beurteilen.

10.1.1.1 Versorgungslage

Folgende Produkte fallen in diese Gruppe:

B01AD02	Alteplase (Actilyse®)
B01AD11	Tenecteplase (Metalyse®)

10.1.1.2 Generische Substitution

Bei den Wirkstoffen handelt es sich um Proteine (Biologika). Pro Wirkstoff steht nur ein Produkt zur Verfügung.

10.1.1.3 Therapeutische Substitution

PCI in Kombination mit diversen Thrombozytenaggregationshemmern (B01AC).

10.1.1.4 Analyse der Versorgungsketten

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen rtPA-Analoga durchgeführt. Die Untersuchung ergab ein mittleres bis hohes Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

10.1.1.5 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die Momentaufnahme der durchschnittlichen Lagerreichweiten der Firmen ergab ein Spektrum von 1.5 bis 3.5 Monaten.

10.1.2 B01AD04 Urokinase

Wie die rtPA-Analoga ist die Urokinase ein Aktivator des Plasminogens.³⁴ Die Urokinase wird bei TVT, Lungenembolie und peripheren Verschlüssen eingesetzt. Gemäss aktuellen Guidelines aber nicht mehr als erste Wahl.

10.1.2.1 Versorgungslage

Folgende Produkte fallen in diese Gruppe:

B01AD04	Urokinase (Urokinase HS medac® [aktuell nicht verfügbar])
---------	---

10.1.2.2 Generische Substitution

Es handelt sich um ein Biologikum. Es gibt keine generische Substitution.

10.1.2.3 Therapeutische Substitution

Die Urokinase kann mit rtPA Analoga ersetzt werden. Es kann auch eine PCI in Kombination mit diversen Thrombozytenaggregationshemmern (B01AC) eingesetzt werden.

10.1.2.4 Analyse der Versorgungsketten

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette durchgeführt. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

10.1.2.5 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Das Produkt ist aktuell nicht verfügbar.

10.2 Schlussfolgerung

Die Resultate der Risikomatrix für Alteplase, Urokinase und Tenecteplase 10'000 U ergeben ein mittleres bis hohes Versorgungsrisiko und einen hohen Medical Need. Da der Markt sehr unausgeglich ist, sind Substitutionen im Falle von Ausfällen durch andere Produkte nicht realistisch. Es wird entschieden,

³⁴ Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen 2008

für Alteplase (Gesamtdosis 1 Anwendung >2mg) eine **Melde- und Lagerpflicht** und für Tenecteplase und Urokinase eine **Meldepflicht** zu empfehlen.

11. Zusammenfassung

Die Abteilung Arzneimittel empfiehlt, die Arzneimittel unter dem ATC-Code B01AD02 unter die **Melde- und Lagerpflicht** zu unterstellen:

ATC-Code	Wirkstoff	Produkt
B01AD02 (Gesamtdosis 1 Anwendung >2mg)	Alteplase	Actilyse®

Die Abteilung Arzneimittel empfiehlt, folgende Produkte der **Meldepflicht** zu unterstellen:

ATC-Code	Wirkstoff	Produkt
B01AA04	Phenprocoumon	Marcoumar®
B01AA07	Acenocoumarol	Sintrom 4/Sintrom 1 mitis®
B01AB01 (>100 IE/mL)	Heparin	Calciparine®, Heparin «Bichsel»®, Heparin Sintetica®, Heparin B. Braun®, Liquemin®
B01AB02	Antithrombin III	Atenativ®, Kybernin P®
B01AB04	Dalteparin	Fragmin®
B01AB05	Enoxaparin	Clexane/-multi®
B01AB06	Nadroparin	Fraxiforte®, Fraxiparin®
B01AB09	Danaproid	Orgaran®
B01AD04	Urokinase	Urokinase HS me-dac®
B01AD11	Tenecteplase	Metalyse 10'000 U®
B01AE03	Argatroban	Argatra®
B01AE07	Dabigatran	Pradaxa®
B01AF01	Rivaroxaban	Xarelto®
B01AF02	Apixaban	Eliquis®
B01AF03	Edoxaban	Lixiana®
B01AX05	Fondaparinux	Arixtra®

Aufgrund der Ergebnisse der Analysen sieht der Fachbereich Heilmittel für die restlichen Produkte im ATC-Code zum jetzigen Zeitpunkt keinen Handlungsbedarf.