

Beiträge und Analysen

Gesundheitswesen

aktuell 2020

herausgegeben von Uwe Repschläger,
Claudia Schulte und Nicole Osterkamp

Laura Acar, Ursula Marschall, Helmut L'hoest

Nichtsteroidale Antirheumatika –
Eine Analyse des ärztlichen Ordnungsverhaltens, Seite 270–295

doi: 10.30433/GWA2020-270

Laura Acar, Ursula Marschall, Helmut L'hoest

Nichtsteroidale Antirheumatika – Eine Analyse des ärztlichen Verordnungsverhaltens

Nichtsteroidale Antirheumatika gehören zu den häufigsten verordneten Medikamenten weltweit und sind aufgrund der schmerzlindernden, fiebersenkenden und entzündungshemmenden Wirkungsqualitäten in der Medizin unverzichtbar. Dieser Beitrag beschreibt das Ordnungsverhalten der Vertragsärzte vor dem Hintergrund der Diskussion über die gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken der Nichtsteroidalen Antirheumatika anhand der Daten der Gesetzlichen Krankenkasse BARMER. Die Datenanalysen zeigen Veränderungen im Ordnungsverhalten. Es sind zeitliche Zusammenhänge mit den veröffentlichten Studienergebnissen festzustellen, die sich in einer veränderten Ordnungshäufigkeit insgesamt als auch in einer veränderten Verteilung der NSAR-Versicherten mit kardiovaskulären und gastrointestinalen Risiken äußern.

Einleitung

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), wie beispielsweise Ibuprofen und Diclofenac, werden zur Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Fieber eingesetzt. Schon bald nach der Markteinführung von Ibuprofen (1974) zeigten Studien, dass unter der Medikation gehäuft schwerwiegende Komplikationen wie Magengeschwüre und Magenblutungen auftraten. Die Aufdeckung des Wirkmechanismus der NSAR führte zur Entwicklung magenschonenderer selektiver Cox-2-Hemmer (Coxibe) in den 1990er Jahren. Die ersten großen Studien mit Coxiben bestätigten zwar die verbesserte Magenverträglichkeit, doch zeigten sie auch erhöhte Raten an Komplikationen des Herzkreislauf-Systems, wie beispielsweise Herzinfarkte oder Schlaganfälle. Die Daten, die das erhöhte kardiovaskuläre Risiko der Coxibe darlegten, wurden zum Zeitpunkt der Markteinführung nicht veröffentlicht und wurden demzufolge insbesondere bei der Vermarktung der Coxibe wenig thematisiert. Wenige Jahre später wurde das Datenmaterial angereichert und publiziert, was im Rahmen des „VIOXX“-Skandals zur Marktrücknahme einiger Coxibe führte. Zahlreiche weitere Studien untersuchten in der Folge die Risiken der verschiedenen NSAR und führten zu einem wahren Wechselbad an Therapieempfehlungen. In diesem Spannungsverhältnis stellt sich die Frage, wie sich das ärztliche Ordnungsverhalten der NSAR in den vergangenen Jahren darstellt.

Medizinischer Hintergrund

Nichtsteroidale Antirheumatika sind Schmerzmittel mit entzündungs- und fiebersenkender Wirkung. Sie werden zur Symptomlinderung bei akuten Erkrankungen wie grippalen Infekten, Verletzungen und operativen Eingriffen eingesetzt (Bauer und Märker-Hermann 2003: 1099). Typische Indikationen für die längerfristige Verordnung von NSAR sind Krebschmerzen, degenerative Gelenkerkrankungen mit Entzündungs- und Reizzuständen sowie entzündungsbedingte Schmerzen (Zenz und Jurna 2001: 458 ff.).

NSAR entfalten ihre Wirkung durch Hemmung der Cyclooxygenasen (Cox). Cox sind Schlüsselenzyme für die Synthese von Prostaglandinen, welche wesentlich an Entzündungsreaktionen beteiligt sind. Durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese nimmt die Prostaglandinkonzentration im Gewebe ab, und es resultiert eine Abschwächung der Entzündungsreaktion (Burgis 2008: 383). Obwohl alle Cox-Hemmer ihre Wirkungen grundsätzlich über den gleichen Wirkungsmechanismus entfalten, unterscheiden sich die verschiedenen Stoffe jedoch im Wirkungsspektrum. Sie weisen Unterschiede hinsichtlich Wirkdauer, schmerzlindernder und entzündungshemmender Potenz und der Ausprägung von Nebenwirkungen auf (Zenz und Jurna 2001: 458 ff.). Zum Teil konnten diese verschiedenen Wirkungen mit der Entdeckung der Isoenzyme Cox-1 und Cox-2 in den 1990er Jahren erklärt werden: Die Isoformen der Cox sind an unterschiedlichen biochemischen Prozessen beteiligt. Die Hemmstoffe inhibieren die Isoenzyme Cox-1 und Cox-2 jeweils unterschiedlich stark. Die aufgeführten erwünschten schmerzlindernden, fiebersenkenden und entzündungshemmenden Effekte können demnach – genau wie unerwünschte Wirkungen (UW) – je nach Hemmstoff unterschiedlich stark ausgeprägt sein (Burgis 2008: 382).

Etwa seit den 1980er Jahren zeigten Studienergebnisse ein deutlich erhöhtes Risiko gastrointestinaler Komplikationen (Perforation, Blutungen, Ulzerationen [Geschwüre]) bei Patienten, die NSAR einnehmen (Überall 2016: 60). Die zu dem Zeitpunkt der Entdeckung der beiden Isoenzyme Cox-1 und Cox-2 existierenden NSAR hemmen nicht-selektiv beide Isoformen, sind also nichtselektive Cox-1/2-Hemmer (tNSAR) (Brune und Hinz 1998: 343 ff.). Die unterschiedlichen biochemischen Funktionen der Cox-

Isoenzyme führten zur Hypothese, dass die selektive Inhibition der Cox-2 die gewünschten schmerzlindernden, fiebersenkenden und entzündungshemmenden Wirkungen bedingt, die Hemmung von Cox-1 dagegen den Magen schädigt (Brune und Hinz 1998: 343 ff.). Mit der Hoffnung, erwünschte Wirkungen von UW zu trennen, wurden daraufhin selektive Cox-2-Hemmer (Coxibe) entwickelt (Burgis 2008: 388 ff.).

Unerwünschte Wirkungen der NSAR

Die in der Literatur am häufigsten genannten typischen Nebenwirkungen der NSAR sind

- Übelkeit, Sodbrennen und Erbrechen,
- Schleimhautschädigungen bis hin zu Ulzerationen im Bereich von Magen- und Zwölffingerdarm,
- Hemmung der Thrombozytenaggregation (Verklumpung der Blutplättchen),
- Nierenfunktionseinschränkungen sowie Nierenschäden und
- kardiovaskuläre Komplikationen (Überall 2016: 60, Gelbe Liste Pharmaindex: 2019, online).

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Studien zur Untersuchung der UW der NSAR durchgeführt. Der Fokus lag dabei auf den gastrointestinalen und kardiovaskulären UW. Im Folgenden wird daher unter Hinzuziehung verschiedener Studienergebnisse das gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiko der NSAR erläutert.

Gastrointestinale Sicherheit der NSAR

Dass NSAR Magenkomplikationen verursachen können, ist lange bekannt. Schon 1968 zeigten Taylor et al., dass unter der Medikation mit dem eingeführten NSAR Indometacin Magengeschwüre auftraten, die nach Absetzen des Medikamentes rapide abheilten.

Spätere Vergleichsstudien zeigten, dass dieses gastrointestinale Risiko je nach Substanz unterschiedlich hoch ist. So beobachteten Langman et al. (1994) in einer britischen Fallkontrollstudie eine bessere Verträglichkeit der zwei tNSAR Ibuprofen und Diclofenac mit einem nur um zwei- und vierfach erhöhten Blutungsrisiko aus

Magengeschwüren gegenüber den älteren NSAR Indometacin (tNSAR), Piroxicam (tNSAR) und insbesondere Azapropazon (tNSAR) mit einem um 11-, 14- und 32-fach erhöhten Risiko.

Als Folge der Erkenntnis der unterschiedlichen Funktionen der beiden Isoformen der Cox wurden in den 1990er Jahren Coxibe entwickelt, die selektiv oder überwiegend Cox-2 hemmen. Ziel der Entwicklung war die Reduktion gastrointestinaler Komplikationen.

Die CLASS-Studie (JAMA 2000) verglich Ende der 1990er Jahre an Rheumapatienten über sechs Monate die Häufigkeit von Magenkomplikationen unter der Behandlung von Celecoxib (Coxib) und den tNSAR Ibuprofen und Diclofenac. Aspirin war als Herzinfarktprophylaxe erlaubt. Im Ergebnis schienen symptomatische Magenulzerationen und Ulkuskomplikationen (Blutungen, Perforationen, Obstruktionen) sowie andere UW unter der Celecoxib-Medikation signifikant geringer zu sein. Wenn jedoch zusätzlich Aspirin eingenommen wurde, war das gastrointestinale Komplikationsrisiko bei Celecoxib und den tNSAR annähernd gleich (Schmidt und Geisslinger: 2015). Die signifikant geringere Inzidenz der gastrointestinalen UW konnte zudem nur in dem sechsmonatigen Studienzeitraum beobachtet werden, und im weiteren Follow-up – nach einem Jahr – konnte kein Vorteil des Coxibs mehr nachgewiesen werden (Kneitz et al. 2006: 533 ff.).

Die ebenfalls im Jahr 2000 veröffentlichte VIGOR-Studie untersuchte Patienten mit rheumatoider Arthritis, allerdings über einen Zeitraum von bis zu 13 Monaten (Durchschnitt: neun Monate). Rofecoxib (Coxib) und Naproxen (tNSAR) wurden zur Medikation eingesetzt. Rofecoxib war das erste Coxib und wurde 1999 auf dem Arzneimittelmarkt eingeführt. Endpunkte der Studie waren klinisch relevante Ereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt (Magen-Darm-Trakt) wie komplizierte Perforationen, Obstruktionen und schwere Blutungen. In der VIGOR-Studie wurden ungefähr halb so viele gastrointestinale Komplikationen bei Rofecoxib-Patienten im Vergleich zu Naproxen-Patienten festgestellt (Sawicki et al. 2006: 191 ff.). Dyspeptische Beschwerden wie Oberbauchschmerzen, Sodbrennen, Magendrücken, Aufstoßen, Übelkeit und Durchfall wurden ebenfalls signifikant vermindert (Bombardier et al. 2000: 1520 ff.). In dieser Studie wurden erstmals kardiovaskuläre Komplikationen (Ereignisse im Herz-Kreislauf-System) beobachtet.

Diese Studienergebnisse schienen zu beweisen, dass Coxibe gegenüber tNSAR eine geringere gastrointestinale Toxizität aufweisen. Nach Veröffentlichung der Ergebnisse der ersten großen Studien nutzte die Pharmaindustrie den durch die Studien bestätigten Vorteil des geringeren gastrointestinalen Risikos zur Vermarktung der Coxibe. Doch die von den Pharmaherstellern initiierten Studien zeigten massive Schwächen, und die optimistischen Deutungen der Ergebnisse wurden oft kritisiert. Die geringe Evidenz zu kardiovaskulären und gastrointestinalen Risiken sowie zu Einflüssen von Dosierungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Dauer der Medikation blieb bestehen, woraufhin im Jahr 2008 das von der Europäischen Kommission geförderte SOS-Projekt („Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs“) gegründet wurde (Leibniz-Institut 2011). Im Rahmen des SOS-Projektes untersuchte eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien aus den Jahren 1980 bis 2011 das relative Risiko für gastrointestinale Komplikationen einzelner NSAR (tNSAR und Coxibe) im Vergleich zu Placebo. Doch wirkliche Klarheit brachte auch diese Metaanalyse nicht. So schien das relative Risiko für gastrointestinale Komplikationen von Coxiben mit 1,45 deutlich geringer zu sein als das von Ibuprofen mit 1,84 und Diclofenac mit 3,34. Doch das galt nur für nicht randomisierte Studien. Im gleichen Artikel gaben die Autoren an, dass in randomisierten Studien Ibuprofen mit 3,97 schlechter abschneidet als Diclofenac mit 1,89 und die Coxibe mit 1,81 keine weiteren Vorteile bieten. Zudem wurde eine Dosisabhängigkeit der Risiken festgestellt: Das relative Risiko bei Ibuprofen und Diclofenac war bei höher dosierter Anwendung nahezu gleich (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2013).

Trotz aller Unsicherheiten wird ein grundsätzlicher Vorteil der Coxibe bezüglich der gastrointestinalen Komplikationen weiter mit den genannten Studien aus dem Jahr 2000 begründet. So zum Beispiel im Verordnungsforum 44 der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg im Januar 2018.

Kardiovaskuläre Sicherheit der NSAR

Die VIGOR-Studie zeigte im Jahr 2000 die erhöhte Inzidenz von 0,4 Prozent für Myokardinfarkte (Herzinfarkte) bei den mit Rofecoxib behandelten Patienten gegenüber 0,1 Prozent bei den Naproxen-Patienten. Die Studienautoren schrieben die erhöhte

kardiovaskuläre Komplikationsrate jedoch der kardioprotektiven Wirkung des Naproxens (Thrombozytenaggregationshemmung – verhindert das Zusammenklumpen der Blutplättchen), ähnlich wie die von ASS, zu und schlussfolgerten keine erhöhte kardiovaskuläre Gefährdung durch Rofecoxib.

Der deutliche Nachteil des erhöhten kardiovaskulären Risikos der Coxibe blieb dabei zunächst bei fast allen Veröffentlichungen, insbesondere bei den Veröffentlichungen der Pharmafirmen zur Vermarktung der neu entwickelten Coxibe, unberücksichtigt beziehungsweise unkommentiert.

Im Jahr 2004 änderte sich die Situation: Mit der Veröffentlichung der Langzeitstudie APPROVe wurde bewiesen, dass Rofecoxib zu einer zweifachen Steigerung thromboembolischer und thrombotischer Ereignisse gegenüber einer Kontrolle führte (Sawicki et al. 2006: 191 ff.). Da in diesem Fall gegen Placebo geprüft worden war und damit keine protektive Komponente angenommen werden konnte, musste die erhöhte kardiale Komplikationsrate auf einem kardiotoxischen Effekt des Coxibs beruhen. Im September des Jahres 2004 wurde der Vertrieb von Rofecoxib von der herstellenden Firma MSD aufgrund der Ergebnisse dieser Studie eingestellt.

Ebenfalls im Jahr 2004 wurde die große placebokontrollierte Studie APC („Adenoma Prevention with Celecoxib“) wegen häufiger kardiovaskulärer Ereignisse gestoppt. Celecoxib wurde allerdings nicht wie Rofecoxib vom Markt genommen. Die Aufdeckung der weiteren Risiken führte dann dazu, dass zwei weiteren Coxiben – Lumiracoxib und Valdecoxib – die Zulassung entzogen wurde.

Die im Rahmen des SOS-Projektes aus dem Jahr 2013 veröffentlichte Metaanalyse von Studien untersuchte das relative Risiko für einen akuten Myokardinfarkt für einzelne NSAR. Alle untersuchten NSAR, mit Ausnahme von Naproxen, zeigten ein erhöhtes Risiko. Zudem steigerte sich das Risiko dosisabhängig. Auch hier war auffällig, dass für Ibuprofen das kardiale Risiko aus randomisierten Studien mit 2,22 zu 1,14 wesentlich höher bestimmt wurde als aus den nicht randomisierten Studien. Besonders erwähnt wurde, dass Diclofenac sowohl in niedriger als auch in hoher Dosierung das

Herzinfarktrisiko erhöht (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2013). In der Folge wurde im Jahr 2013 die Ärzteschaft mit einem Rote-Hand-Brief des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eindringlich vor dem kardiovaskulären Risiko von Diclofenac gewarnt. Es wurde betont, dass das Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse unter Diclofenac mit dem der Coxibe vergleichbar ist.

Obwohl der Ruf der Coxibe insgesamt stark gelitten hatte, hat ein Coxib die Wirrungen ganz gut überstanden. Celecoxib blieb auch nach dem Studienabbruch 2004 wegen schwerwiegender Nebenwirkungen auf dem Markt. Im Jahr 2016 konnte die PRECISION-Studie sogar wieder Argumente für die häufigere Verordnung des Coxibs liefern. Diesmal vermied man den Vergleich mit Placebo und prüfte Celecoxib gegen die tNSAR Ibuprofen und Naproxen. Zudem war die maximale Studiendosierung des Coxibs niedriger als die erlaubten Äquivalenzdosen der tNSAR. Im Ergebnis schien diesmal das Coxib das sicherste NSAR für das Herz zu sein (Nissen et al. 2016).

Bis heute wurden zahlreiche weitere Studien sowohl zur kardiovaskulären als auch zur gastrointestinalen Sicherheit der Coxibe und tNSAR durchgeführt. Es stellt sich daher die Frage, wie sich die publizierten Erkenntnisse der vergangenen Jahrzehnte auf das Verordnungsverhalten der Vertragsärzte ausgewirkt haben.

Methodik

Grundlage der deskriptiven Analyse sind die pseudonymisierten Abrechnungsdaten der BARMER von 2005 bis 2018. Für die deskriptive Analyse werden die Abrechnungsdaten der verschreibungspflichtigen Fertigarzneimittel herangezogen, die von einem niedergelassenen Arzt zulasten der BARMER verordnet wurden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in den GKV-Routinedaten nur die Verordnungen sichtbar sind, die zulasten der Krankenkassen abgerechnet werden können. OTC (over the counter)-Medikamente, die freiverkäuflich in der Apotheke erhältlich sind, sind in den Routinedaten nicht ersichtlich. Beispielsweise ist Diclofenac bis zu 25 mg pro Tablette und Ibuprofen bis zu 400 mg pro Tablette rezeptfrei in Apotheken erhältlich. Die Selbstmedikation dieser Wirkstoffe kann daher bei den Analysen nicht berücksichtigt werden.

Die NSAR-Verordnungen werden anhand der Codes der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation, die auf jeder ärztlichen Verschreibung die verordnete Substanz kennzeichnen, identifiziert. Sowohl infolge der verschiedenen Fusionen als auch der sich insgesamt jährlich und unterjährig ändernden Versichertenanzahl der BARMER wird zur besseren Vergleichbarkeit der Daten im Jahresverlauf die Versichertenpopulation zur Angabe von Raten hinzugezogen. Da unterjährig Mitgliederverluste durch Tod oder Kassenwechsel sowie Hinzutritte durch Geburt oder Mitgliederzuwachs häufig sind, wird als Nenner zur Berechnung der Raten anstelle der reinen Anzahl der Versicherten die Summe der Versichertenjahre (VJ) aller Vollversicherten der BARMER gewählt. Die VJ sind die aufsummierten Versichertentage der BARMER-Versicherten geteilt durch die Anzahl der Tage des jeweiligen Jahres. Eine von der durchschnittlichen deutschen Bevölkerung abweichende Morbidität und Alters- und Geschlechtsstruktur bei der Population der BARMER-Versicherten kann zu Fehlinterpretationen der Ergebnisse führen. Daher werden die BARMER-Ergebnisse auf die Bevölkerung Deutschlands – standardisiert nach Geschlecht und Alter – hochgerechnet. Hierbei werden die Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamtes für das jeweils zu untersuchende Kalenderjahr zugrunde gelegt (Statistisches Bundesamt 2019). Zudem werden zur Beantwortung einiger Forschungsfragen Anteile bezogen auf Versicherte der BARMER mit mindestens einer NSAR-Verordnung pro Untersuchungszeitraum oder bezogen auf die zu untersuchende Gruppe der Klassifikation betrachtet.

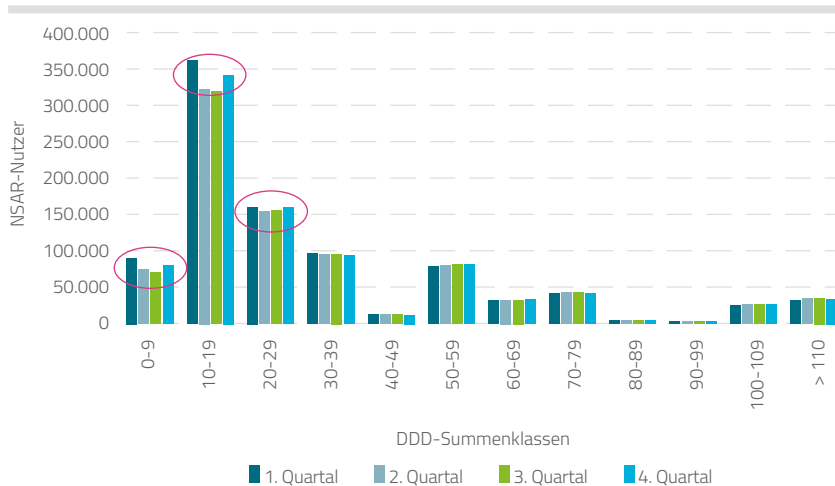
Für die Analyse werden folgende Definitionen vorgenommen:

- NSAR-Verordnung
Ärztliche Verordnung mit mindestens einer Substanz der ATC-Gruppe M01A – „Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika“ mit Ausnahme der Gruppe M01AX – „Andere Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika“
- NSAR-Versicherte
Versicherte mit mindestens einer NSAR-Verordnung pro Untersuchungszeitraum

Zur Beantwortung der Untersuchungsfragen werden NSAR-Nutzer, die NSAR regelmäßig einnehmen (Dauernutzer), und solche, die NSAR kurzfristig einnehmen (Gelegenheitsnutzer), unterschieden. In der Literatur ist keine definierte Einteilung der Nutzer in diese beiden Gruppen zu finden, weshalb folgende Methode zur Einteilung verwendet wird:

Zur Klassifizierung in Gelegenheits- und Dauernutzer wird eine NSAR-Dosisgrenze anhand der verordneten „Defined Daily Doses“ (DDD) – die Tagesdosis, die sich aus den verordneten Wirkstoffmengen errechnen lässt – pro Quartal bestimmt. Zur Bestimmung dieser Grenze wird eine Analyse saisonaler Verordnungsunterschiede vorgenommen. Die DDD-Summen pro NSAR-Nutzer und Quartal werden in unterschiedliche Mengen-Klassen gefasst. Anschließend werden die NSAR-Nutzer je DDD-Klasse und Quartal gezählt. Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse der durchgeführten Analyse.

Abbildung 1: Verteilung der NSAR-Nutzer je definierter DDD-Klasse



Quelle: eigene Darstellung, BARMER-Daten 2018

Abbildung 1 zeigt, dass in den Wintermonaten (Quartal 1 und Quartal 4) die Anzahl der NSAR-Nutzer mit weniger als 30 DDD pro Quartal höher ist als die Anzahl der NSAR-Nutzer im zweiten und dritten Quartal. Anhand der erkennbaren „U-Verteilung“ in den DDD-Klassen 0-9, 10-19 und 20-29 wird die Hypothese aufgestellt, dass in diesen Gruppen viele NSAR-Nutzer sind, die NSAR aufgrund von akuten saisonalen Atemwegserkrankungen, welche stark vermehrt in den Wintermonaten vorkommen (RKI 2019), einnehmen. Diese erkennbare saisonal bedingte „U-Verteilung“ ist ab einer Summe von 30 DDD nicht mehr ersichtlich. Ebenso ist die Anzahl der NSAR-Nutzer in den DDD-Klassen mit bis zu 29 DDD höher als die der größeren DDD-Klassen. Demnach wird vermutet, dass diese Gruppen ebenfalls die Patienten erfassen, die NSAR aufgrund akuter schmerzhafter Erkrankungen einnehmen.

Auf Grundlage dieser Analyseergebnisse und der getroffenen Vermutungen werden folgende Gruppen klassifiziert:

- Gelegenheitsnutzer
NSAR-Nutzer mit bis zu 29 DDD je Quartal
- Dauernutzer
NSAR-Nutzer mit mindestens 30 DDD je Quartal

Eine Person wird für das gesamte Kalenderjahr als Dauernutzer verstanden, wenn sie in mindestens einem Quartal den Dauernutzern zugeordnet ist.

Die NSAR-Wirkstoffe werden ebenfalls klassifiziert:

- Coxibe: ATC-Gruppe M01AH*
- tNSAR: ATC-Gruppe M01A* ohne M01AH und M01AX

Da es NSAR-Nutzer gibt, die sowohl Coxib- als auch tNSAR-Verordnungen hatten (2018: rund vier Prozent der NSAR-Nutzer), wird bei den jeweiligen Analysen vermerkt, ob diese Personengruppe bei der Klassifikation ausgeschlossen oder als Coxib-Nutzer gewertet wurde.

Ergebnisse

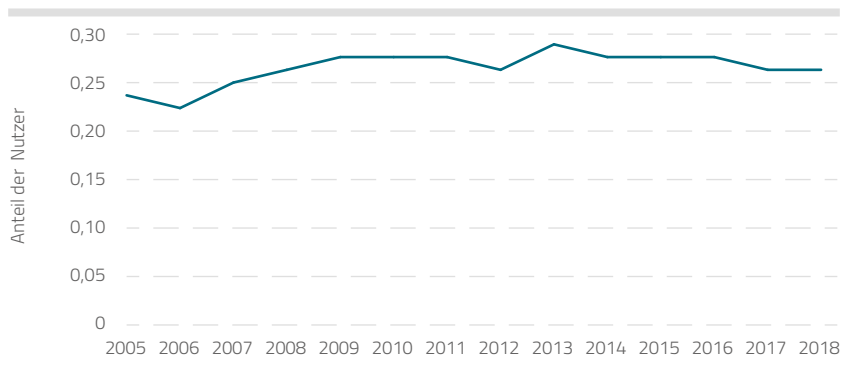
Nachfolgende Fragen werden mit den BARMER-Daten analysiert:

- 1) Wie entwickelt sich die Anzahl der Personen mit NSAR-Verordnungen insgesamt?
Wie ist die Verteilung nach Dauer- und Gelegenheitsnutzern sowie je nach Wirkstoffgruppe im Untersuchungszeitraum 2005 bis 2018?
- 2) Wie entwickeln sich die jährliche Anzahl der NSAR-Verordnungen sowie die jährlichen DDD-Summen bei NSAR-Verordnungen?
- 3) Wie ist die Morbidität der NSAR-Nutzer im Quartal der Ausstellung des NSAR-Präparates?

Frage 1: Wie entwickelt sich die Anzahl der Personen mit NSAR-Verordnungen insgesamt? Wie ist die Verteilung nach Dauer- und Gelegenheitsnutzern sowie je nach Wirkstoffgruppe im Untersuchungszeitraum 2005 bis 2018?

Im Jahr 2018 erhielten rund 2,5 Millionen Versicherte von etwa 9,2 Millionen BARMER-Versicherten mindestens eine NSAR-Verordnung. Abbildung 2 zeigt den Anteil der NSAR-Einnehmer an der BARMER-Population von 2005 bis 2018.

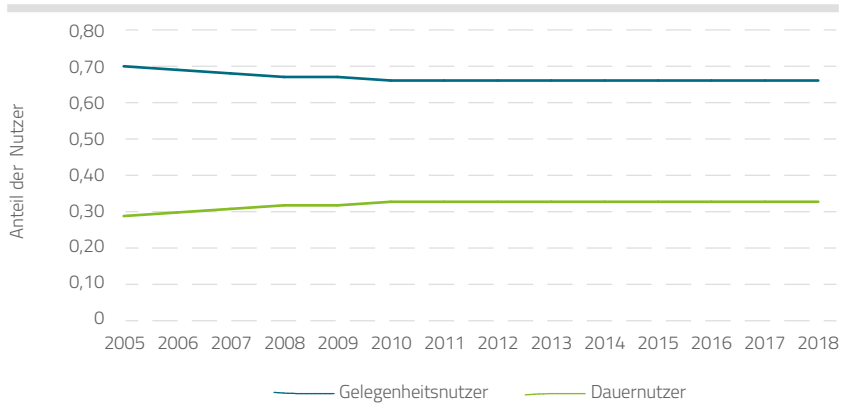
Abbildung 2: Anteil der NSAR-Nutzer an BARMER-Versicherten



Quelle: eigene Darstellung, BARMER-Daten 2005 bis 2018

Die Abbildung 3 zeigt die Verteilung auf die beiden Gruppen der Dauer- und Gelegenheitsnutzer.

Abbildung 3: Anteile der Dauer- und Gelegenheitsnutzer bei NSAR-Nutzern



Quelle: eigene Darstellung, BARMER-Daten 2005 bis 2018

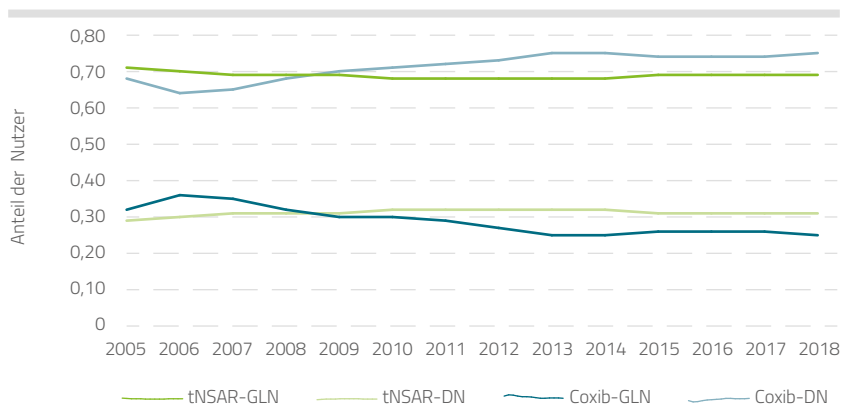
Es gibt wesentlich weniger Personen, die NSAR regelmäßig einnehmen, als solche, die NSAR gelegentlich einnehmen. Insgesamt sind Veränderungen der Anteile erkennbar: Von 2005 bis 2010 nehmen die Dauernutzer von 0,29 auf 0,33 zu. Ab 2011 bleiben die jeweiligen Anteile auf ungefähr dem gleichen Niveau (Abbildung 3).

Unterscheidung der NSAR-Nutzer in Coxib- und tNSAR-Nutzer

Im Folgenden werden die Verteilungen der NSAR-Nutzer innerhalb der vorab beschriebenen Gruppen der Dauer- und Gelegenheitsnutzer je Wirkstoffklasse gezeigt. Die Anteile je Wirkstoffklasse ergeben summiert jeweils 1.

Die Verteilung der tNSAR-Nutzer ähnelt stark der der Gesamt-NSAR-Nutzer: Der Anteil der Gelegenheitsnutzer ist mit etwa 0,70 in allen Kalenderjahren höher als der der Dauernutzer. Bei Coxib-Nutzern ist die Verteilung der Gruppen hingegen konträr: Der Anteil der Dauernutzer ist in jedem Jahr des Betrachtungszeitraums höher als der der Gelegenheitsnutzer. Vermutlich werden Coxibe bei schwerwiegenderen Erkrankungen, die eine regelmäßige Einnahme erfordern, bevorzugt verordnet.

Abbildung 4: Anteile der Dauer- und Gelegenheitsnutzer je nach Wirkstoffgruppe Coxib und tNSAR



Quelle: eigene Darstellung, BARMER-Daten 2005 bis 2018. Abkürzungen: tNSAR-Gelegenheitsnutzer (tNSAR-GLN), tNSAR-Dauernutzer (tNSAR-DN), Coxib-Gelegenheitsnutzer (Coxib-GLN), Coxib-Dauernutzer (Coxib-DN)

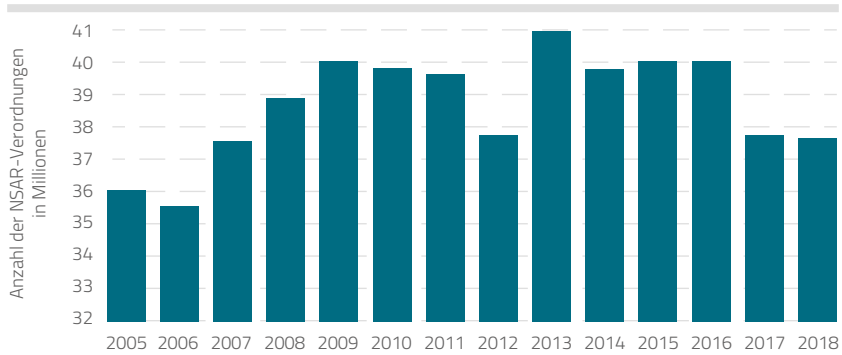
Seit dem Jahr 2011 bleibt die Verteilung der NSAR-Nutzer auf die beiden Gruppen nahezu gleich. Studienergebnisse zeigen grundsätzlich höhere gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken bei längerfristiger und höherdosierter Einnahme (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2013). Der seit dem Jahr 2011 nicht weiter angestiegene Anteil an Dauernutzern könnte zeitlich mit den beschriebenen Erkenntnissen über die zunehmenden Risiken bei Daueranwendung zusammenhängen.

Frage 2: Wie entwickeln sich die jährliche Anzahl der NSAR-Verordnungen sowie die jährlichen DDD-Summen bei NSAR-Verordnungen?

Die Anzahl der NSAR-Verordnungen gibt an, wie viele NSAR-Rezepte ausgestellt wurden. Die Packungsgröße und Dosierung kann jedoch von Rezept zu Rezept sehr unterschiedlich sein. Um eine Vergleichbarkeit der Rezepte herzustellen, werden für die weiteren Untersuchungen die DDD-Summen betrachtet.

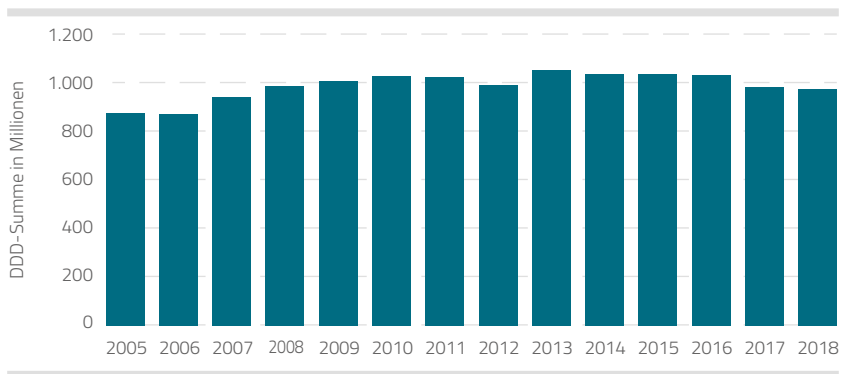
Abbildung 5 gibt die Anzahl an NSAR-Verordnungen hochgerechnet auf Deutschland wieder.

Abbildung 5: Anzahl der NSAR-Verordnungen hochgerechnet auf Deutschland



Quelle: eigene Darstellung, BARMER-Daten 2005 bis 2018

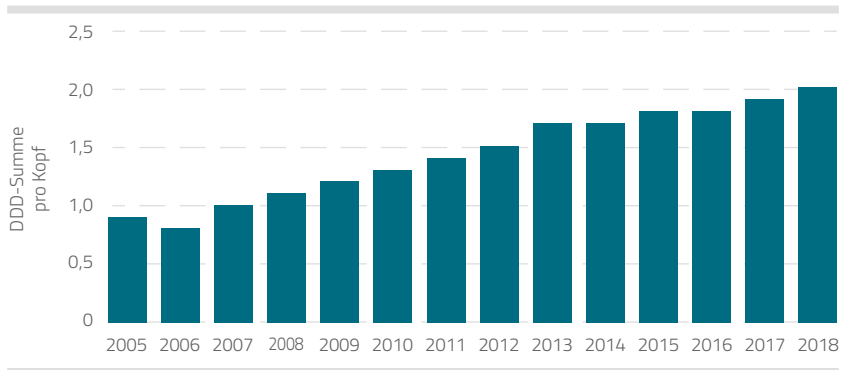
Abbildung 6: DDD-Summen bei NSAR-Verordnungen hochgerechnet auf Deutschland



Quelle: eigene Darstellung, BARMER-Daten 2005 bis 2018 und Destatis

Ähnlich wie bei den Verordnungszahlen ist eine Zunahme der DDD-Summen der NSAR-Verordnungen von 2005 bis 2013 um rund 20 Prozent festzustellen. Anschließend nahmen die verordneten DDD bis 2018 um rund sieben Prozent ab.

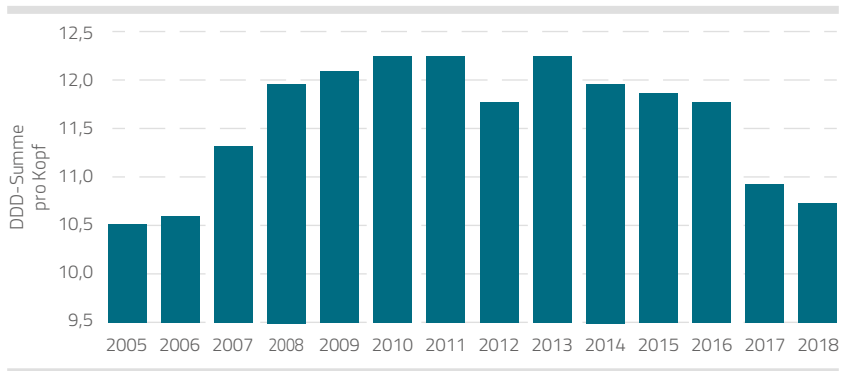
Abbildung 7: Jährliche mittlere Coxib-DDD-Summen pro Kopf bei BARMER-Versicherten



Quelle: eigene Darstellung, BARMER-Daten 2005 bis 2018

Die DDD-Summen der Coxibe pro Kopf stiegen von 2006 bis 2018 kontinuierlich um 137 Prozent an (Abbildung 7). Dabei ist von 2005 bis 2011 ein Anstieg von rund 67 Prozent und von 2011 bis 2018 von rund 42 Prozent festzustellen. Der geringere Anstieg in der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraums könnte im zeitlichen Zusammenhang mit den Veröffentlichungen hinsichtlich der kardiovaskulären Toxizität der Coxibe stehen. Vermutlich reagieren Ärzte auf die zahlreichen Publikationen hinsichtlich des erhöhten kardiovaskulären Risikos mit weniger häufigen Coxib-Verordnungen.

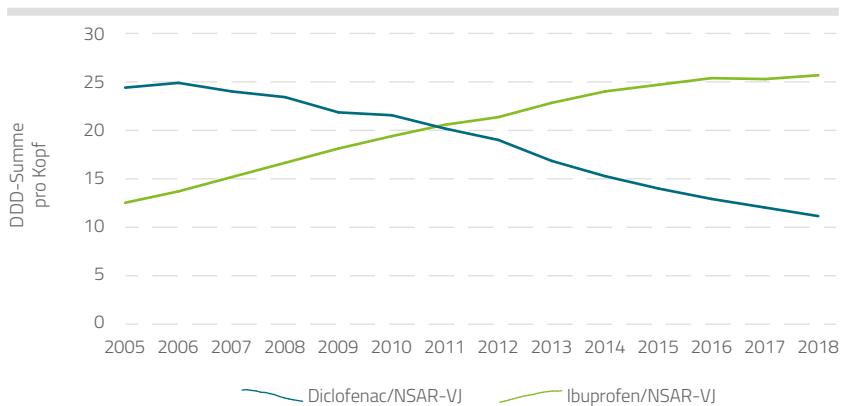
Abbildung 8: Jährliche mittlere tNSAR-DDD-Summen pro Kopf bei BARMER-Versicherten



Quelle: eigene Darstellung, BARMER-Daten 2005 bis 2018

Abbildung 8 zeigt, dass die durchschnittliche DDD bei tNSAR-Verordnungen pro Kopf von 2005 bis 2011 zunahm und von 2013 bis 2018 kontinuierlich abfiel. Das Jahr 2012 ist bei Betrachtung der Gesamtentwicklung mit einer Pro-Kopf-DDD-Jahressumme von 11,69 auffällig niedrig. Die Wirkstoffe Ibuprofen und Diclofenac haben die größten Marktanteile an den tNSAR-Verordnungen. Rund 91 Prozent der tNSAR-DDD-Summen des Jahres 2018 entfallen auf diese beiden Wirkstoffe. Die restlichen neun Prozent der DDD-Summen der tNSAR verteilen sich auf 22 weitere Wirkstoffe oder Kombinationen von Wirkstoffen, welche aufgrund des geringen Marktanteils hier nicht weiter betrachtet werden. Abbildung 9 zeigt die Entwicklung der DDD-Summen von Diclofenac und Ibuprofen und klärt damit teilweise den auffälligen Rückgang der tNSAR-Verordnungsmenge im Jahr 2012, den Abbildung 8 zeigt.

Abbildung 9: Entwicklung der DDD-Summen von Diclofenac und Ibuprofen pro Kopf und Jahr



Quelle: eigene Darstellung, BARMER-Daten 2005 bis 2018

Im Beobachtungszeitraum sind ab 2006 stabile und gegenläufige Trends mit kontinuierlich fallenden Verordnungsmengen von Diclofenac und steigenden Verordnungsmengen von Ibuprofen ersichtlich. 2012 wurden rund vier Millionen DDD Diclofenac weniger verordnet als im Jahr 2011. Die Ibuprofen-DDD stiegen von 2011 auf 2012 dagegen nur um rund 0,640 Millionen DDD und erklären damit den in der Abbildung 8 sichtbaren Einbruch im Jahr 2012. Erst im Jahr 2013 wurde die Abnahme der Diclofenac-Verordnungen durch die Zunahme von Ibuprofen kompensiert.

Studien zur Untersuchung des kardiovaskulären Risikos der NSAR zeigten für Diclofenac ein ähnliches Risiko wie für Coxibe (BfArM 2012). Im Jahr 2013 folgte auf Grundlage der Studienergebnisse des SOS-Projektes ein Rote-Hand-Brief, der vor grundsätzlicher und insbesondere längerfristiger und hochdosierter Therapie mit Diclofenac warnt. Ibuprofen wurde in diesem Zusammenhang nicht thematisiert. Die Veröffentlichung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2013) erwähnt, dass die Datenlage von Ibuprofen nicht eindeutig ist, da verschiedene Untersuchungsformen unterschiedliche Risikoprofile von Ibuprofen aufweisen: Beobachtungsstudien zeigten bei höherdosiertem Ibuprofen ein ähnliches Risiko wie bei Diclofenac, die Metaanalyse der randomisierten Studien wies für Ibuprofen sogar ein höheres Risiko als unter Diclofenac auf (BfArM 2013). Obwohl bei beiden Ergebnissen kein geringeres Risiko unter Ibuprofen herausgestellt wurde, wurde keine Warnung zur Ibuprofen-Therapie ausgesprochen oder gar eine Anmerkung im Rote-Hand-Brief beigefügt. Die vermutliche Substitution von Diclofenac durch Ibuprofen könnte vor dem Hintergrund der im zeitlichen Zusammenhang stehenden Diskussion über das kardiovaskuläre Risiko von Diclofenac Reaktion der Ärzte auf publizierte Studienergebnisse oder den Rote-Hand-Brief sein.

Frage 3: Wie ist die Morbidität der NSAR-Nutzer im Quartal der Ausstellung des NSAR-Präparates?

Der Begriff der Morbidität ist nicht allgemeinverbindlich definiert und wird demzufolge sinngemäß unterschiedlich verwendet (Habermehl 1986: 98). In diesem Beitrag wird Morbidität als Krankheitsspektrum verstanden. Bezogen auf die Fragestellung bedeutet das konkret, dass alle vom niedergelassenen Arzt im Abrechnungsverfahren mitgeteilten Diagnosen die Morbidität eines NSAR-Nutzers abbilden. Diese Dokumentation erfolgt durch die Diagnoseschlüssel der international gültigen Diagnoseklassifikation „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD) (DIMDI 2019). Für die Analyse werden die ICD-Schlüssel mit dem Kennzeichen „gesichert“ aus den Abrechnungsdaten der BARMER extrahiert, die im selben Quartal von dem NSAR-verordnenden Arzt kodiert wurden. Die ICD-Diagnosen werden dreistellig ausgewertet. Diagnosen bei NSAR-Nutzern, die während des beobachteten Zeitraums von anderen Ärzten kodiert wurden, sind demnach nicht berücksichtigt. Ebenso sind

NSAR-Nutzer, die sowohl Coxib als auch tNSAR je Untersuchungszeitraum erhalten haben, bei dieser Analyse ausgeschlossen, da eine getrennte Zuordnung nicht möglich ist.

Im Juli des Jahres 2008 wurde gemeinsam von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und den Spitzenverbänden der Krankenkassen die lebenslange Arztnummer (LANR) eingeführt (KBV 2008). Die LANR ist ab 2009 in den BARMER-Daten enthalten. Mithilfe der LANR werden die Facharztzuordnungen vorgenommen, die in die Analysen zur Darstellung der Morbidität einfließen. Daher beginnen die folgenden Analysen erst ab dem Jahr 2009. Da die Zuordnungen der ICD-Kodes über die LANR quartalsweise erfolgen und die Morbidität jahreszeitlich differiert, wird für die Jahresvergleiche jeweils das erste Quartal als Repräsentant für das gesamte Kalenderjahr gewählt. Das erste Quartal hat typischerweise den größten Anteil an akuten Atemwegserkrankungen, für die oft NSAR zur Symptomlinderung eingesetzt werden. NSAR-Nutzer, die ausschließlich in anderen Quartalen eines Jahres eine NSAR-Verordnung erhielten, werden daher in den Analysen nicht berücksichtigt.

Von 2009 bis 2018 wurden bei den NSAR-Versicherten der BARMER insgesamt 1.746 verschiedene dreistellige ICD-Kodes kodiert (Quelle: BARMER-Daten). Für die Untersuchung wird die Entwicklung der Prävalenz von NSAR-Nutzern mit einem gastrointestinalen und kardiovaskulären Risikoprofil innerhalb der Gruppen untersucht.

Der Datenabzug zur Offenlegung der Morbidität zeigt, dass bis auf die hohen Anteile akuter Atemwegserkrankungen bei den tNSAR-Nutzern das Erkrankungsspektrum der Nutzer beider Wirkstoffgruppen (tNSAR und Coxib) sehr ähnlich ist. Bei den Gelegenheitsnutzern führen die akuten Atemwegserkrankungen die Diagnoserangliste an. Bei den Dauernutzern sind keine Akuterkrankungen unter den 20 häufigsten ICD-Kodes. Dieses jeweilige Krankheitsspektrum ist ein guter Hinweis auf die Anwendbarkeit der entwickelten Methode zur Einteilung der Nutzer in diese beiden Gruppen. Auffällig ist, dass Rückenbeschwerden bei den Dauernutzern deutlich häufiger sind als bei Gelegenheitsnutzern (Quelle: BARMER-Daten).

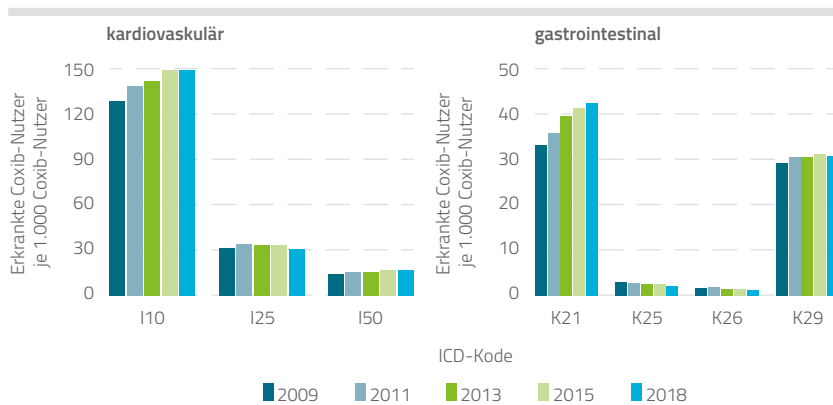
Im Folgenden werden die Entwicklungen je Gruppe innerhalb der Risikogruppen dargestellt. Hierfür werden Raten jeweils bezogen auf die zu untersuchenden Gruppen errechnet. Folgende ICD-Kodes (Tabelle 1) werden auf der Grundlage der in den Studien untersuchten Risiko-Erkrankungen als Diagnosen für die beiden Risikogruppen definiert. Aus medizinischer Sicht sind grundsätzlich weitere Erkrankungen – wie beispielsweise die sekundäre Hypertonie oder der akute Myokardinfarkt – bei den Risikoprofilen zu untersuchen, die aber aufgrund einer zu geringen Betroffenheit bei den folgenden Auswertungen nicht berücksichtigt sind.

Tabelle 1: Definierte ICD-Kodes mit zugehöriger ICD-Bezeichnung je Risikogruppe

ICD-Kode	ICD-Bezeichnung
Kardiovaskuläre Risiko-Diagnosen	
I10	Essentielle (primäre) Hypertonie
I25	Chronisch-ischämische Herzkrankheit
I50	Herzinsuffizienz
Gastrointestinale Risiko-Diagnosen	
K21	Gastroösophageale Refluxkrankheit
K25	Ulcus ventriculi
K26	Ulcus duodeni
K29	Gastritis und Duodenitis

Quelle: eigene Darstellung, siehe dazu auch DIMDI 2019

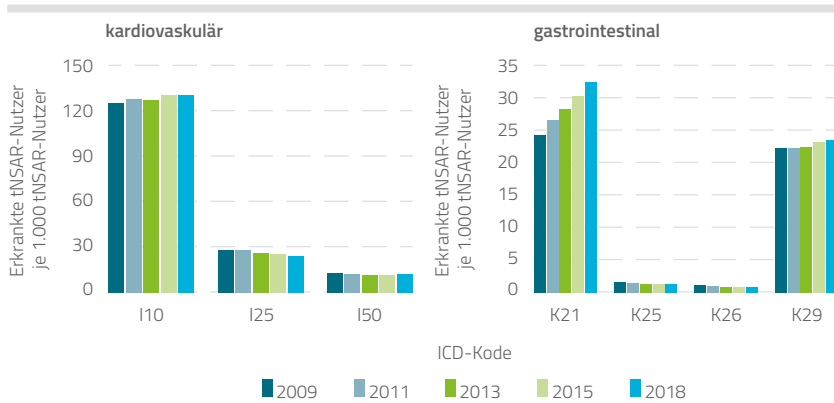
Abbildung 10: Raten der Coxib-Nutzer mit kardiovaskulären Risiken je 1.000 Coxib-Nutzer



Quelle: eigene Darstellung, BARMER-Daten

Die häufigste kardiovaskuläre Risiko-Erkrankung ist bei Coxib-Nutzern die essentielle Hypertonie (I10). Die gastroösophageale Refluxkrankheit (K21) und Gastritis und Duodenitis (K29) sind die häufigsten gastrointestinalen Risiko-Erkrankungen bei Coxib-Nutzern (Abbildung 10).

Abbildung 11: Raten der tNSAR-Nutzer mit kardiovaskulären und gastrointestinalen Risiken je 1.000 tNSAR-Nutzer



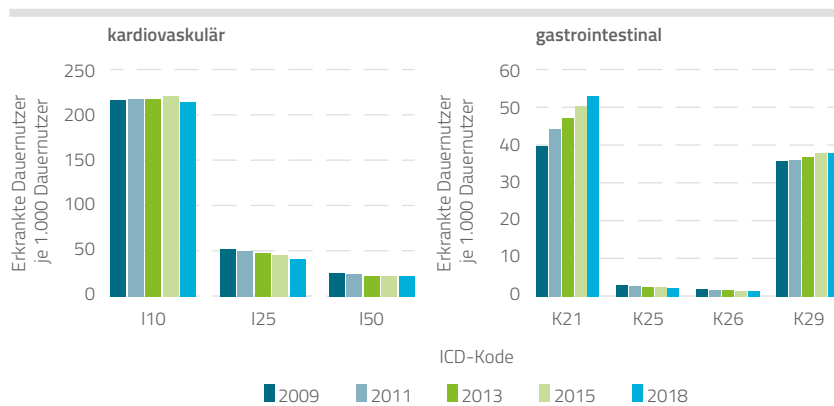
Quelle: eigene Darstellung, BARMER-Daten

Die Reihenfolge der am häufigsten vorkommenden kardiovaskulären Erkrankungen ist bei tNSAR-Nutzern dieselbe wie bei Coxib-Nutzern: (1) essentielle Hypertonie, (2) chronisch-ischämische Herzkrankheit, (3) Herzinsuffizienz.

Es ist auffällig, dass die Raten bei Coxib-Nutzern – sowohl kardiovaskulär als auch gastrointestinal – in allen Fällen höher sind als die der tNSAR-Nutzer, insbesondere die der essentiellen Hypertonie (2018: Coxib – 149,4, tNSAR – 132,2). Da Coxibe häufiger und bevorzugt bei Erkrankungen, die das Muskel-Skelett-System betreffen, verordnet werden und die Prävalenz dieser Erkrankung mit steigendem Alter zunimmt (Wollenhaupt et al. 2014: 215 f.), ist die Morbidität der Coxib-Nutzer vermutlich grundsätzlich höher als die der tNSAR-Nutzer. Dadurch könnte der Unterschied der Raten erklärt werden.

Die Rate der Coxib-Nutzer mit essentieller Hypertonie nimmt von 2009 bis 2018 mit rund 16 Prozent stärker zu als die der tNSAR-Nutzer mit etwa vier Prozent. Ebenso nimmt die Rate der tNSAR-Nutzer mit Herzinsuffizienz um rund sieben Prozent ab, während die der Coxib-Nutzer um etwa 19 Prozent zunimmt. Die Rate der chronisch ischämischen Herzkrankheit nimmt bei Coxib-Nutzern von 2009 bis 2015 zu und fällt anschließend bis 2018 ab. Der Abfall ab dem Jahr 2015 steht im zeitlichen Zusammenhang mit der Diskussion über die kardiovaskuläre Sicherheit der Coxibe. Dieser Abfall könnte eine Reaktion der Ärzte auf die publizierten Studienergebnisse sein. Aufgrund der Erkenntnisse wäre bei der Anzahl der Coxib-Nutzer mit essentieller Hypertonie und Herzinsuffizienz ebenfalls ein Rückgang zu erwarten. Möglicherweise bewerten Ärzte bei der NSAR-Verordnung das kardiovaskuläre Risiko bei der essentiellen Hypertonie und der Herzinsuffizienz nicht so hoch wie das der chronisch ischämischen Herzkrankheit. Höhere Raten bei Coxib-Nutzern mit gastrointestinalen Risiko-Diagnosen als bei tNSAR-Nutzern waren vor dem Hintergrund des geringeren gastrointestinalen Risikos der Coxibe gegenüber tNSAR zu erwarten.

Abbildung 12: Raten der Dauernutzer mit kardiovaskulären und gastrointestinalen Risiken je 1.000 Dauernutzer



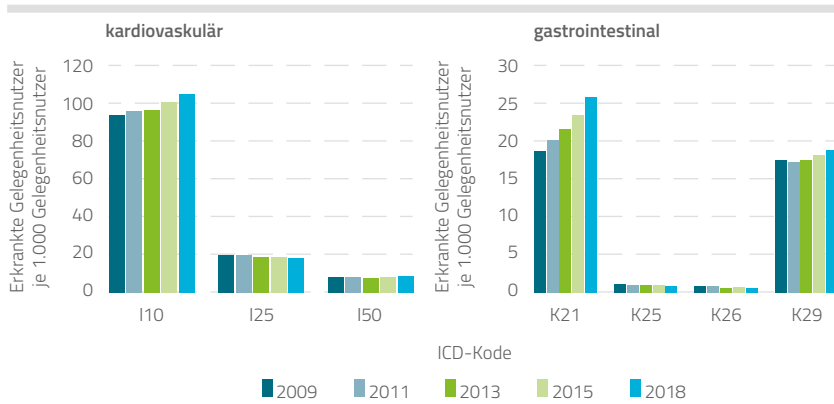
Quelle: eigene Darstellung, BARMER-Daten

Die Rate der Dauernutzer mit essentieller Hypertonie ist in allen Jahren des Betrachtungszeitraums deutlich höher als die der anderen definierten kardiovaskulären Risiko-Erkrankungen. Die Raten der chronischen ischämischen Herzkrankheit und die der

Herzinsuffizienz nehmen mit rund 21 beziehungsweise 13 Prozent von 2009 bis 2018 stärker ab als die der essentiellen Hypertonie mit etwa einem Prozent.

Von den gastrointestinalen Risiko-Erkrankungen ist die Prävalenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit und die der Gastritis und Duodenitis am höchsten. Die Veränderungsrate der gastroösophagealen Refluxkrankheit ist von 2009 bis 2018 mit rund 33 Prozent höher als die der Gastritis und Duodenitis mit etwa sechs Prozent.

Abbildung 13: Raten der Gelegenheitsnutzer mit kardiovaskulären und gastrointestinalen Risiken je 1.000 Gelegenheitsnutzer



Quelle: eigene Darstellung, BARMER-Daten

Die Raten der Dauernutzer mit essentieller Hypertonie, chronisch ischämischer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz sind in allen Kalenderjahren des Untersuchungszeitraums mehr als doppelt so hoch wie die der Gelegenheitsnutzer. Gelegenheitsnutzer mit essentieller Hypertonie nehmen um rund zwölf Prozent zu, Dauernutzer mit derselben Erkrankung nehmen im selben Zeitraum sogar um ein Prozent ab. Die Raten der Dauernutzer mit chronisch ischämischer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz nehmen um rund 21 beziehungsweise um etwa 13 Prozent ab, die der Gelegenheitsnutzer nehmen um sechs Prozent ab bzw. um acht Prozent zu. Auch hier stehen die publizierten Studienergebnisse hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos, insbesondere bei längerfristiger Einnahme, im zeitlichen Zusammenhang mit dem Rückgang der Prävalenz der kardiovaskulären Risiko-Diagnosen bei Dauernutzern.

Auch bei den gastrointestinalen Risiko-Patienten sind die Raten der Dauernutzer etwa doppelt so hoch wie die der Gelegenheitsnutzer, wobei sich die Veränderungs-raten der Prävalenzen zwischen den beiden Gruppen kaum unterscheiden.

Fazit und Ausblick

NSAR gehören zu den häufigsten verordneten Medikamenten weltweit und sind aufgrund der drei hauptsächlichen Wirkungsqualitäten in der Medizin unverzichtbar. Aufgrund der Zunahme der Schmerzerkrankungen, wie beispielsweise degenerativer und entzündlicher Gelenkerkrankungen, bei älteren Menschen und des demografischen Wandels in Deutschland ist weiterhin mit einer häufigeren Verwendung von NSAR zu rechnen.

Zahlreiche große Studien des vergangenen Jahrzehnts untersuchten das gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiko aller NSAR. Die Ergebnisse zeigen unterschiedliche Risikoprofile der NSAR, die sich teilweise sogar widersprechen. Diese zunehmende Undurchsichtigkeit über die Risiken der NSAR erschwert die Formulierung konkreter Handlungsempfehlungen für die Praxis oder macht diese gar unmöglich. Dass ausreichende Transparenz über die verschiedenen Risikoprofile bei den praktizierenden Ärzten herrscht, ist stark anzuzweifeln. Die Informationsflut mit wechselnden Aussagen über die Risiken der NSAR bestärkt die Notwendigkeit, die Ergebnisse der Studien, die zumeist von Pharmaherstellern selbst stammen und als Marketinginstrumente genutzt werden, kritisch zu hinterfragen.

Im Untersuchungszeitraum sind Veränderungen im Verordnungsverhalten erkennbar: Sowohl die Verordnungshäufigkeit als auch die Prävalenzen der NSAR-Nutzer – insbesondere mit kardiovaskulären Risiko-Erkrankungen – ändern sich. Es sind Veränderungen im Verordnungsverhalten festzustellen, die zeitlich mit publizierten Studienergebnissen korrelieren.

Die aus dieser Analyse hervorgehenden Erkenntnisse sowie das extrahierte Datenmaterial bieten konkrete Ansatzpunkte für zukünftige Untersuchungen. Beispielsweise können die Ergebnisse mit den identifizierten NSAR-Versicherten Basis für Kausalanalysen sein und die Errechnung von Überlebenswahrscheinlichkeiten je definierter Gruppe der Klassifikation dienen.

Literatur

- Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Hrsg.) (2013): UAW-News International Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) im Vergleich: Risiko von Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt, Herzinfarkt und Schlaganfall. In: Deutsches Ärzteblatt, 110 (29-30). S. 1447–1448.
- BARMER (Hrsg.) (2018): Mit der BARMER in die digitale Gesundheitsversorgung. Geschäftsbericht 2018, online unter: www.barmer.de/blob/219918/5f3dc752bea7-28df81229a85aa61e71b/data/pdf-barmer-geschaeftsbericht-2018.pdf (Download am 11. März 2020).
- Bombardier et al. (2000): Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. In: The New England Journal of Medicine, 343 (21). S. 1520–1580, doi: 10.1056/NEJM200011233432103.
- Botting, A. (2005): Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids Home. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. doi: 10.1016/j.plefa.2004.10.005.
- Brune, K. und Hinz, B. (1998): Zum aktuellen Stand der Zyklooxygenase-Forschung. In: Deutsches Ärzteblatt, 95. S. 343–346.
- Brune, K. (1997): Das therapeutische Prinzip: Selektive Zyklooxygenase-Hemmer. Selektive Zyklooxygenase-2-(COX-2)-Hemmer. In: Orthopäde 26. S. 804–807.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2013): Wichtige Mitteilung über ein Arzneimittel. Diclofenac – Neue Kontraindikationen und Warnhinweise nach europaweiter Überprüfung der kardiovaskulären Sicherheit, online unter: www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2013/rhb-diclofenac.pdf;jsessionid=4D743DC8ED4E1BC4AF4061FEB9F6094F.2_cid323?__blob=publicationFile&v=7 (Download am 20. Februar 2020).
- Burgis et al. (2008): Intensivkurs. Allgemeine und spezielle Pharmakologie, 4. Auflage, München.
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Hrsg.) (2019): ATC-Klassifikation. ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen DDD, 2019, online unter: www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/atc-klassifikation/ (Download am 1. Februar 2020).

- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Hrsg.) (2019): ICD-10-WHO, 2019, online unter: www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/ (Download am 18. Februar 2020).
- Frölich, J. C. (1996): Selektive Cyclooxygenasehemmer. Eine neue Generation von Antirheumatika. In: Deutsches Ärzteblatt, 93 (47).
- Grobe, T. et al. (2012): BARMER GEK Gesundheitsreport 2012 - Alkoholkonsum und Erwerbstätigkeit, online unter: www.barmer.de/blob/70900/a714884f4d4e3b8cd226904d101c5a00/data/berlin.pdf (Download am 1. April 2020).
- Habermehl, A. (1986): Mortalität – Letalität – Morbidität (Inzidenz – Prävalenz). In: Deutsches Ärzteblatt, 83 (3). S. 98–99.
- Höffler et al. (1976): Niereninsuffizienz durch Phenacetin. Früherkennung und Behandlung. In: Deutsches Ärzteblatt, 75 (21). A-1447.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.) (ohne Jahr): Lebenslange Arztnummer (LANR), online unter: <https://web.archive.org/web/20080913233925/http://www.kbv.de/12296.html> (Download am 8. März 2020).
- Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg (Hrsg.) (2018): Verordnungsforum 44. Coxibe: Die besseren NSAIDS? Arzneimittel: Anpassungen der Richtwertsystematik. Heilmittel: Richtwerte 2018.
- Kearney et al. (2006): Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Metaanalysis of randomised trials. In: The British Medical Journal, 332, doi: 10.1136/bmj.332.7553.1302.
- Kneitz et al. (2006): NSAR und Coxibe: aktueller Stand. In: Internist, 47. S. 533–540, doi: 10.1007/s00108-006-1585-z.
- Langman et al. (1994): Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: The Lancet, 343 (8905). S. 1075–1078.
- Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (Hrsg.) (2019): Forschung. Projekte. Sicherheit nichtsteroidaler Antirheumatika (SOS), online unter: www.bips-institut.de/forschung/projekte/einzelansicht.html?projID=311&cHash=90286599ec26536047739f6f2a1e4a25 (Download am 11. Februar 2020).
- Leggemann et al. (2005): Leitlinien. Was haben Ärzte und Patienten davon. In: Gesundheitsschutz, 48. S. 215–220.

Nissen et al. (2016): Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. In: The New England Journal of Medicine. S. 2519–2529, doi: 10.1056/NEJMoa1611593.

Robert Koch-Institut (Hrsg.) (ohne Jahr): Allgemeine Informationen. GrippeWeb, online unter: <https://grippeweb.rki.de/Info.aspx> (Download am 26. März 2020).

Silverstein et al.: Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis.