



Monitoring der erleichterten Schmerzmittelabgabe nach Liste B+

Abschlussbericht 16.7.2025,

Dr. Jan Hattendorf, PD, PhD

Kontakt

Swiss Tropical and Public Health Institute

Socinstrasse 57

Postfach

4002 Basel

Schweiz

www.swisstph.ch

Jan Hattendorf

Dept. Epidemiology and Public Health

E-Mail: jan.hattendorf@swisstph.ch

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	3
2	Ausgangslage, gesetzliche Grundlage und Auftrag	5
3	Beschreibung der Daten und Datenaufbereitung	7
3.1	IQVIA Sell-in-Daten	7
3.2	IQVIA PharmaTrend Sell-out-Daten	8
3.3	Einzeldaten aus der Medizinischen Statistik der Krankenhäuser	9
3.4	Pharmakovigilanz-Daten von Swissmedic	11
4	Analytischer Ansatz	11
4.1	Statistische Modelle der Zeitreihenanalyse	11
4.2	Analyse der medizinischen Statistik der Krankenhäuser	12
5	Ergebnisse	13
5.1	Ergebnisse IQVIA Sell-in-Daten	13
5.1.1	Deskriptive Ergebnisse	13
5.1.2	Zeitreihenanalyse	16
5.2	Analyse der Sell-out-Daten	18
5.3	Ergebnisse Medizinischen Statistik der Krankenhäuser	20
5.4	Ergebnisse Swissmedic Pharmakovigilanz-Daten	23
6	Diskussion	24
7	Appendizes	26
7.1	Umrechnung von «maximum daily doses» in «defined daily doses»	26
7.2	Abfragen Pharmakovigilanz	27
7.3	Übersicht über die verwendete Zeitreihenmodelle	28
7.4	Methoden zur Beurteilung der Performance der Vorhersagegenauigkeit	29
7.5	Vergleich der vorhergesagten Werte mit den beobachteten Werten	31
7.6	Anzahl maximaler Tagesdosen aggregiert pro Jahr und pro Monat	32
7.7	Bezüge & Kosten der häufigsten Wirkstoffe (Helsana-Hochrechnung)	33
7.8	Zeitlicher Verlauf der Sell-in-Daten stratifiziert nach Absatzkanal	34
7.9	Vorhersagemodelle der Wirkstoffe mit unauffälliger Entwicklung	35
7.10	Inzidenz Ulcus, toxische Lebererkrankung, Analgetika-Nephropathie	36
7.11	Relative Häufigkeit von ICD10 Code-Kombinationen	38

1 Zusammenfassung

Seit dem Inkrafttreten der Revision des Heilmittelgesetzes (HMG; SR 812.21) und der Arzneimittelverordnung (VAM; SR 812.212.21) am 1. Januar 2019 dürfen Apotheker/-innen unter bestimmten Voraussetzungen gewisse verschreibungspflichtige Arzneimittel der Abgabekategorie B ohne ärztliche Verschreibung abgeben. Insbesondere werden die Arzneimittel und die Indikationen in Anhang 2 VAM aufgelistet, für die eine erleichterte Abgabe nach Art. 45 Abs. 1 Bst. a VAM gilt. Diese Liste wird auch «Liste B+» oder «Indikationenliste» genannt. In diesem Kontext dürfen seit Juli 2021 Apothekerinnen und Apotheker bestimmte verschreibungspflichtige Arzneimittel zur Behandlung akuter Schmerzen ohne Rezept abgeben. Die Abgabe muss persönlich durch eine Apothekerin oder einen Apotheker erfolgen und ist zu dokumentieren. Um zu untersuchen, ob diese erleichterte Schmerzmittelabgabe nach Liste B+ zu unerwünschten Mengenausweitung, Missbrauch oder Nebenwirkungen führt, wurde ein Monitoring-Programm implementiert. Im Rahmen des Monitorings wurden Daten aus verschiedenen Quellen aufbereitet und analysiert.

- i) Von der Firma IQVIA Schweiz erfasste Sell-in-Daten aller Hersteller, Grossisten, Versandapotheken, Ärztelieferanten und Einkaufsorganisatoren. Die Daten umfassen 7 Wirkstoffe (104 Markennamen und 238 Produkte) im Zeitraum Januar 2015 bis August 2024. Packungsgrössen ab 50 Stück sind im Datensatz nicht enthalten.
- ii) Diagnosen der Hospitalisierungen in Schweizer Krankenhäusern, Geburtshäusern und Kliniken im Zeitraum Januar 2011 bis Dezember 2023. Insgesamt 20 potenziell geeignete Indikatoren (ICD10 Codes) wurden ausgewählt.

Das Monitoring wurde in den vergangenen Jahren um zwei weitere Datensätze ergänzt:

- iii) Von IQVIA erfasste Sell-out-Daten von Apotheken, stratifiziert nach Abgabe via Over-the-Counter, gegen Rezept oder mit Dokumentationspflicht. Dieser Datensatz umfasst die Wirkstoffe Ibuprofen, Paracetamol und Metamizol von Januar 2018 bis August 2024
- iv) Swissmedic Pharmakovigilanz Daten von Mitte 2020 bis Mitte 2024

Die Corona-Pandemie hatte von 2020 bis 2022 einen erheblichen Einfluss auf die Sell-in-Daten, welches die geplante Zeitreihenanalysen verkompliziert. Daher müssen die Ergebnisse vor allem in diesem Zeitraum entsprechend vorsichtig interpretiert werden. Ab 2023 haben die coronabedingten Fluktuationen deutlich abgenommen.

Die Hauptresultate können wie folgt zusammengefasst werden:

- Seit Juli 2021 wird nur ein sehr kleiner Anteil der Schmerzmittel über die erleichterte Abgabe gemäss Liste B+ bezogen.
- Gemäss der Sell-in-Daten wurde bei 2 der 7 Wirkstoffen eine Zunahme oberhalb des prognostizierten Trends festgestellt. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Zunahmen mit der erleichterten Abgabe gemäss Liste B+ zusammenhängen.
- In Apotheken wurde eine kontinuierliche Zunahme von Metamizol-Bezügen bei 50 Stück à 500 mg Packungen beobachtet. Die Zunahme ist ausschliesslich auf Abgaben

gegen Rezept zurückzuführen. Der Bezug aller anderen Packungsgrössen blieb im beobachteten Zeitraum konstant. In der Vergangenheit wurde von verschiedenen Apotheken unterschiedlich ausgelegt, ob eine Packungsgrösse von 50 Stück à 500 mg Metamizol Bestandteil der Liste B+ ist. Es ist daher zu begrüessen, dass im nächsten Update der Liste B+ (November 2025) ausdrücklich darauf hingewiesen wird, dass diese Packungsgrösse nicht über die erleichterte Abgabe gemäss Liste B+ abgegeben werden darf.

- Die Inzidenz von ICD10 Code D70.1 «Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie» hat seit 2012 kontinuierlich zugenommen. Diese Zunahme ist fast vollständig auf Krebsmedikamente zurückzuführen.
- Vergiftungen durch Aminophenole wie Paracetamol (ICD10 Code T39.1) haben vor allem bei Frauen in der Altersklasse 15 bis 24 Jahre stark zugenommen. Die kontinuierliche Zunahme erstreckt sich über die gesamte Beobachtungsperiode (2011 bis 2023). Daher gibt es momentan keinen Grund anzunehmen, dass ein Zusammenhang mit der erleichterten Abgabe gemäss Liste B+ besteht.

2 Ausgangslage, gesetzliche Grundlage und Auftrag

Der Gesetzgeber hat im Rahmen der Revision des Heilmittelgesetzes (2. Etappe) entschieden, die vorhandenen Fachkompetenzen bei der Abgabe von Arzneimitteln besser auszuschöpfen. Seit dem Inkrafttreten der Revision des Heilmittelgesetzes (Art. 24 Abs. 1 Bst. a Ziff. 1 HMG) und der entsprechenden Ausführungsbestimmungen in der Arzneimittelverordnung (Art. 45, Art. 47 und Art. 48 VAM) am 1. Januar 2019 dürfen Apotheker/-innen unter bestimmten Voraussetzungen gewisse verschreibungspflichtige Arzneimittel der Abgabekategorie B ohne ärztliche Verschreibung abgeben. Der Bundesrat legt die Arzneimittel und Indikationen fest, für welche eine erleichterte Abgabe gilt (Art. 24 Abs. 1 Bst. a Ziff. 1 HMG). Dies betrifft u.a. Arzneimittel zur Behandlung von häufig auftretenden Krankheiten, sofern es sich um Arzneimittel mit bekannten, seit mehreren Jahren zugelassenen Wirkstoffen handelt. Diese sind in Anhang 2 VAM (auch Liste B+ oder Indikationenliste genannt) aufgeführt (Art. 45 Abs. 1 Bst. a und Abs. 2). Nach Art. 79 Abs. 1 VAM kann das Eidgenössische Departement des Innern (EDI) den Anhang «entsprechend der internationalen oder der technischen Entwicklung anpassen» und dazu Experten/-innen zur Beratung beiziehen (Art. 79 Abs. 4 VAM). Die Abgabe soll ausschliesslich im persönlichen Kontakt zwischen Apothekerin/Apotheker und Patient/Patientin erfolgen und muss dokumentiert werden (Art. 47 und 48 VAM).

Das BAG arbeitet mit einer Expertengruppe («die Expertengruppe der Indikationenliste») zusammen, die sich zu gleichen Teilen aus Apothekerinnen/Apothekern und Ärztinnen/Ärzten zusammensetzt und in der die Interessengruppen ausgewogen vertreten sind. Im September 2018 hat die Expertengruppe eine erste Liste von Indikationen und Arzneimitteln für den Anhang 2 VAM erstellt. Die ursprüngliche Liste wurde mehrfach erweitert und umfasst seit Juli 2021 u.a. Arzneimittel gegen akute Schmerzen. Da der Sicherheitsaspekt bei der erleichterten Abgabe von Schmerzmitteln besonders hoch gewichtet wird, wurde die Durchführung eines Monitorings beschlossen. Vorrangiges Ziel ist es zu untersuchen, ob die erleichterte Abgabe nach Liste B+ allenfalls zu einer unerwünschten Mengenausweitung bei den Schmerzmitteln, erhöhtem Missbrauch oder zu einer Zunahme unerwünschter Nebenwirkungen führt.

Aus diesem Grund werden nach Einführung der erleichterten Schmerzmittelabgabe gemäss Liste B+ verschiedene Indikatoren beobachtet und analysiert. Es handelt sich dabei primär um die Mengen an Schmerzmitteln, die von den Grossisten an die verschiedenen Abgabekanäle (Ärzte, Apotheken, Drogerien und Spitäler) verkauft werden («Sell-in-Daten» von der Firma IQVIA Schweiz). Die zweite Kategorie von Indikatoren beruht auf Daten der Statistik der Krankenhäuser, welche vom Bundesamt für Statistik bezogen wurden. Hier geht es um verschiedene Kategorien von gesundheitlichen Problemen, die typischerweise als Folge eines erhöhten oder unsachgemässen Schmerzmittelkonsums auftreten. Seit 2023 werden zudem verschiedene Pharmakovigilanz-Daten von Swissmedic (von Mitte 2020 bis Mitte 2024) untersucht. Zudem stehen einmalig von IQVIA erfasste Sell-out-Daten von Apotheken zur Verfügung. Diese Daten enthalten Verkäufe stratifiziert nach Abgabe via Over-the-Counter, gegen Rezept oder mit Dokumentationspflicht erhoben wurden.

Das Monitoringkonzept wurde im Auftrag des BAG und in enger Zusammenarbeit mit einer Begleitgruppe (Fachpersonen der Expertengruppe «Indikationenliste» und weiteren Bereichen beim BAG¹) erarbeitet. Es beinhaltet Zielsetzungen und Schlüsselindikatoren, die basierend auf einem umfassenden Wirkungsmodell festgelegt wurden. Für das Monitoring wurden

¹ Sektion Heilmittelrecht, Sektion Tarife und Leistungserbringer II und Sektion Weiterentwicklung Gesundheitsberufe

zunächst Art und Menge sowie der Verkaufskanal von Schmerzmitteln anhand der «Sell-In-Daten» der Firma IQVIA beobachtet. Zusätzlich wurden gesundheitliche Indikatoren – basierend auf der Statistik der Krankenhäuser – erfasst. Von 2021 bis 2025 wurden die Ergebnisse des Monitorings regelmässig in der Expertengruppe der Indikationenliste diskutiert. Sollte in den Jahren nach der Einführung der erleichterten Abgabe von Schmerzmitteln gemäss Liste B+ eine deutliche Zunahme beim Schmerzmittelkonsum oder bei Hospitalisierungen beobachtet werden, so müsste die Fortsetzung der geänderten Abgabepolitik überdacht werden.

3 Beschreibung der Daten und Datenaufbereitung

3.1 IQVIA Sell-in-Daten

IQVIA erhebt systematisch Sell-in-Daten als Vollerhebung über Hersteller, Grossisten, Versandapotheken, Ärztelieferanten und Einkaufsorganisatoren. Die Daten werden aggregiert nach Monat, Vertriebskanal und geographisch (Brick) zur Verfügung gestellt. Der Zeitraum umfasst Januar 2015 bis August 2024. Der für das Monitoring erworbene Datensatz beinhaltet 7 Wirkstoffe, 104 Marken und 238 Produkte². Es werden unabhängig von der Formulierung alle Fest- und Flüssigpräparate zur oralen Einnahme sowie Suppositorien berücksichtigt. Neben klassischen Analgetika sind auch Antipyretika, kortikoidfreie Antirheumatika und Migränemittel in dem Datensatz enthalten. Ausgeschlossen wurden:

- Thrombozytenaggregationshemmer (niedrig dosierte Acetylsalicylsäure)
- Ophthalmologika
- Typische Erkältungspräparate (e.g. Neo Citran, Pretuval)
- Topische Mittel
- Infusionen und Injektionen
- Grosspackungen mit Packungsgrössen zwischen 50 und 500 Stück, die von der Apotheke nur auf Rezept abgegeben werden dürfen

Um verschiedene Wirkstoffe vergleichbar zu machen, wurde die Anzahl definierter Tagesdosen (defined daily doses, DDD) berechnet³.

Es muss erwähnt werden, dass momentan eine gewisse Unsicherheit darin besteht, ob eine Packungsgrösse von 50 Stück à 500 mg Metamizol noch unter Liste B+ fällt. Dies wurde in der Vergangenheit von verschiedenen Apotheken offensichtlich unterschiedlich ausgelegt. Im nächsten Update der Liste (November 2025) wird neu ausdrücklich darauf hingewiesen, dass diese Packungsgrösse nicht über die erleichterte Abgabe nach Liste B+ abgegeben werden darf. Packungsgrösse von 50 Stück à 500 mg Metamizol sind nicht im Sell-in-Datensatz enthalten, auch wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese in der Vergangenheit vereinzelt über erleichterte Abgabe nach Liste B+ abgegeben wurden.

² Die relevanten Produkte wurden manuell aus einer 498 Schmerzmittelpräparate umfassenden Liste ausgewählt.

³ In den Berichten der Jahre 2021 und 2022 wurden die Sell-in-Daten zumeist als 'maximum daily doses' dargestellt. Die Umrechnungstabelle befindet sich im Appendix 7.1

3.2 IQVIA PharmaTrend Sell-out-Daten

IQVIA erfasst die Sell-out-Daten von knapp der Hälfte der Schweizer Apotheken. Für die Analysen des Monitorings wurden 262 Produkte der 3 Wirkstoffe Ibuprofen, Paracetamol und Metamizol von Januar 2018 bis August 2024 untersucht. Topische Mittel wurden nicht berücksichtigt aber neben oralen Medikamenten enthält die Datenbank auch andere Formulierungen wie Suppositorien, Infusionen und Injektionen, wobei die beiden letzteren nur selten in Apotheken abgegeben werden. Die Daten sind monatlich aggregiert und sind bezüglich ihrer Abgabeform wie folgt stratifiziert:

- Verschreibungspflichtige Arzneimittel, die in der Apotheke mit Rezept abgegeben wurden (DOC)
- Verschreibungspflichtige Arzneimittel, die in der Apotheke ohne Rezept mit Dokumentation des/der Apothekers/-in abgegeben wurden (APO)
- Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, die in der Apotheke abgegeben wurden (Over-the-Counter OTC)

Die Daten werden als Anzahl Verkaufseinheiten erhoben und wurden gemäss Wirkstoffdosis und Packungsgrösse (Anzahl Einheiten, Volumen oder Masse) in kg umgerechnet.

3.3 Einzeldaten aus der Medizinischen Statistik der Krankenhäuser

Das Bundesamt für Statistik (BFS) erfasst jedes Jahr die anfallenden Daten aller Hospitalisierungen aller schweizerischen Krankenhäuser, Geburtshäuser und Kliniken, welche die von den Kliniken erfassten Diagnosen gemäss ICD 10 enthalten. Anonymisierte Einzeldaten der Jahre 2011 bis 2023 wurden für diese Untersuchung zur Verfügung gestellt. Die Daten umfassen gesamthaft 18.7 Millionen Einträge.

Die Erhebungseinheit ist der Behandlungsfall, definiert als «die Behandlung eines Patienten mit einer bestimmten Hauptdiagnose im selben Krankenhaus». Eine weitere Behandlung für eine andere Hauptdiagnose ist demnach ein neuer Behandlungsfall⁴. Zudem stellt ein interner Übertritt von einer Akutabteilung in eine Nicht-Akutabteilung (z.B. Rehabilitation) desselben Betriebes einen neuen Behandlungsfall dar. Es kann daher in folgenden Fällen zu Doppelzählungen kommen:

i) Langzeit-Behandlungen: Die Daten unterscheiden 3 verschiedene Kennzeichnungen des Statistikfalls. A) Hospitalisierungen bei denen Ein- und Austritt im gleichen Jahr stattfinden. Dies ist mit über 98% der häufigste Fall. B) der Austritt findet im Folgejahr statt (ca 1.7%) und C) der Eintritt fand im vorangegangenen Jahr statt und der Austritt ist erst im darauffolgenden Jahr (ca 0.01%). Da die Anzahl der Fälle der Kategorien B und C selten und für die Fragestellung häufig irrelevant sind, wurden alle Fälle dieser Kategorien aus der Analyse ausgeschlossen.

ii) Übertritte: Bei dem vorliegenden Datensatz können Doppelzählung sowohl bei internen Übertritten (von Akutabteilung nach Rehabilitationsabteilung im gleichen Betrieb) als auch bei externen Übertritten (Weiterbehandlung in einem anderen Betrieb) nicht mit vertretbarem Aufwand verhindert werden (Details im Jahresbericht 2021).

iii) Behandlungen verschiedener zeitlich aufeinanderfolgender Hauptdiagnosen. Wird ein Patient in einem Spital in kurzem zeitlichem Abstand für verschiedene Hauptdiagnosen behandelt, so stellt jede Hauptdiagnose einen eigenen Behandlungsfall dar. Dabei ist nicht auszuschliessen, dass bei der neuen Hauptdiagnose, das ursprüngliche Gesundheitsproblem als Nebendiagnose erneut aufgeführt wird. Da aus Datenschutzgründen Ein- und Austrittsdaten nicht in der Datenbank aufgeführt sind, ist hier eine potenzielle Doppelzählung unvermeidlich.

Die genaue Anzahl von Doppelzählungen ist unbekannt, aber manuelle und halbautomatisierte Sichtungen von mehreren 1000 Behandlungsfällen legen nahe, dass es deutlich weniger als 5% der Fälle betrifft. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass diese Verzerrung über die Jahre konstant bleibt.

Indikatoren Geeignete Indikator-ICD10 Codes wurden gemeinsam mit Vertretern aus Klinik und Apotheken⁵ identifiziert. Die geeigneten Codes lassen sich in 2 Kategorien einteilen: Gesundheitszustände und arzneimittelbedingte Nebenwirkungen oder Intoxikationen. Die für das Monitoring als potenziell geeignet erachteten Codes sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Eine Sonderstellung nehmen hierbei D70.1 «Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie» und N14.0 «Analgetika-Nephropathie» ein, welche eine Arzneimittelinduktion explizit voraussetzen. Andere ICD10 Codes sind eher unspezifisch und müssen mit Codes

⁴ Medizinische Statistik der Krankenhäuser Detailkonzept 1997 (Version: 12. Dezember 2005)

⁵ Meeting Basel am 6.7.2021, Dr. Jan Hattendorf, Prof. Dr. Stephan Krähenbühl, Dr. med. Carlos Quinto, Prof. Dr. Kurt Hersberger

kombiniert werden, die eine Arzneimittelinduktion implizieren (in den meisten Fällen mit Y57.9). Detaillierten Tabellen der häufigsten Kombinationen von allgemeinen (D70; K2/7/9; N14/7) und arzneimittelbedingten Gesundheitszuständen (T39; Y59) finden sich in Appendix 7.11.

Haupt- und Nebendiagnosen Diagnosen werden im Datensatz als Hauptdiagnose mit allfälligen ergänzenden Merkmalen und bis zu 50 Nebendiagnosen aufgeführt. Codiert werden die Diagnosen nach dem ICD10 System. In den meisten Analysen wird zwischen Haupt- und Nebendiagnosen nicht unterschieden, i.e. alle IDC10 Codes werden unabhängig ihrer Position im Datensatz gleichbehandelt.

Tabelle 1 Für das Monitoring potenziell geeignete ICD10 Codes

ICD10 Code	Beschreibung
Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen oder Intoxikationen	
T39	Vergiftung durch nichtopioidhaltige Analgetika, Antipyretika und Antirheumatika
T39.0	Salizylate (e.g. Acetylsalicylsäure)
T39.1	4-Aminophenol-Derivate (e.g. Paracetamol)
T39.2	Pyrazolon-Derivate (e.g. Metamizol)
T39.3	Sonstige nichtsteroidale Antiphlogistika [NSAID] (e.g. Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen)
T39.4	Antirheumatika, anderenorts nicht klassifiziert
T39.8	Sonstige, anderenorts nicht klassifiziert
T39.9	Nicht näher bezeichnet
Y57.9	Unerwünschte Nebenwirkungen bei therapeutischer Anwendung von Arzneimitteln und Drogen
Gesundheitszustände	
D70.1	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie
K25	Ulcus ventriculi
K26	Ulcus duodeni
K27	Ulcus pepticum, Lokalisation nicht näher bezeichnet
K28	Ulcus pepticum jejuni
K71.1	Toxische Leberkrankheit mit Lebernekrose. Inkl.: Leberversagen durch Arzneimittel oder Drogen
K72.0	Akutes und subakutes Leberversagen
K92.0	Hämatemesis
K92.1	Meläna
K92.2	Gastrointestinale Blutung, nicht näher bezeichnet
N14.0	Arzneimittelinduzierte tubulointerstitielle und tubuläre Zustände: Analgetika-Nephropathie
N17	Akutes Nierenversagen

3.4 Pharmakovigilanz-Daten von Swissmedic

Die Pharmakovigilanz-Daten von Swissmedic berücksichtigen das Zeitintervall von August 2020 bis Juli 2024 (aggregiert pro 12 Monate jeweils von August bis Juli). Allerdings wurden ab dem 1.1.2021 neue Meldewege eingeführt. Die Daten beinhalten die folgenden 4 Abfragen (die genauen Abfragen sind in Appendix 7.2 aufgeführt):

- Alle Events aller NSAR
- Gastrointestinale Blutungen (alle NSAR)
- Metamizol-assoziierte Agranulozytosen, Neutropenien, aplastische Anämien etc.
- Paracetamol-assoziierte Lebererkrankungen

Alle Events sind stratifiziert nach Schweregrad, Alter, Geschlecht, potenziellen Drug-Drug Interaktionen aufgeführt.

4 Analytischer Ansatz⁶

4.1 Statistische Modelle der Zeitreihenanalyse

Die Covid 19 Pandemie hat sich nicht nur kurzfristig sondern auch nachhaltig auf die Sell-In-Daten ausgewirkt. So hat der Ausfall der Influenza in der Saison 2020/2021 bei einigen Wirkstoffen zu geringeren Einkäufen geführt, wohingegen Ende 2021 und Anfang 2022 ein weiterer Corona-Peak deutlich ausgeprägt ist. Ab Frühjahr 2023 scheinen sich die Bezüge wieder zu normalisieren. Als Beispiel ist Paracetamol in Fig 1 dargestellt.

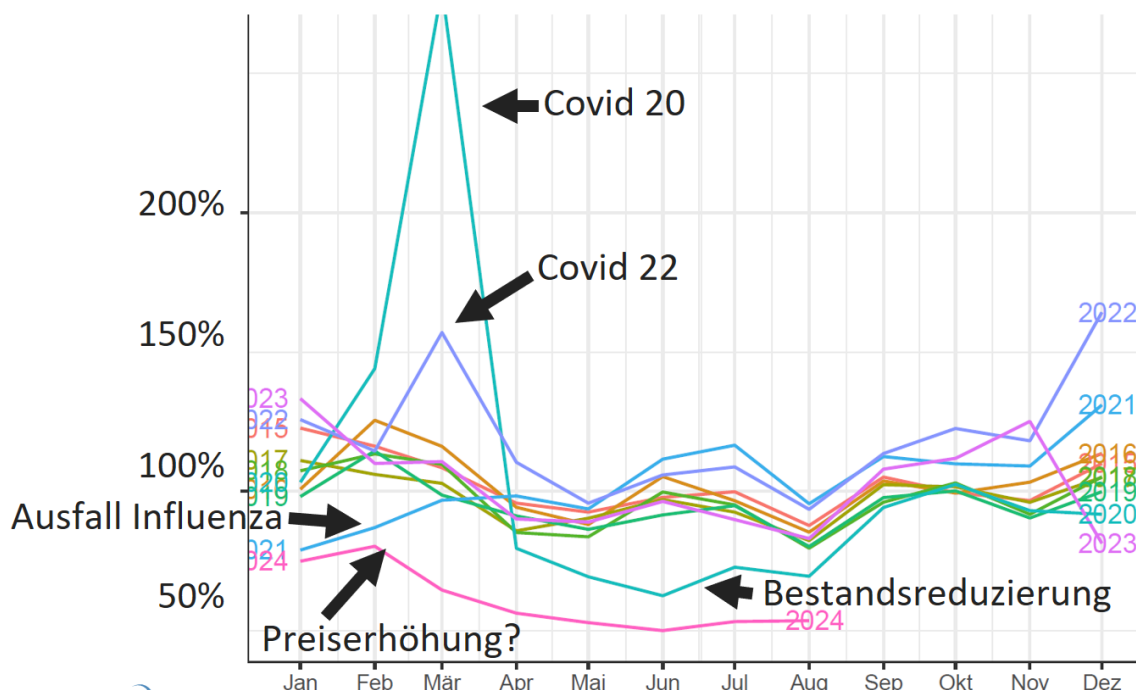


Fig 1 Auswirkung der Covid19 Pandemie auf die Sell-in-Daten am Beispiel Paracetamol

⁶ Im Hauptdokument werden nur die wesentlichen Ergebnisse dargestellt. Ergänzende Detail- und Zusatzanalysen sind in die Appendizes ausgelagert.

Um diesen Umstand zu berücksichtigen, mussten die ursprünglich geplanten Analysen angepasst werden. Zur Anwendung kommen verschiedene Vorhersagemodelle⁷ aus der Zeitreihenanalyse. Im Folgenden wird das Vorgehen schematisch dargestellt. Details sind in den Appendizes 7.3 und 7.4 beschrieben.

Das analytische Vorgehen ist in 4 Schritte unterteilt:

- Bestimmung der Performance verschiedener Vorhersagemodelle
 - Details: Appendix 7.3 und 7.4
- Vergleich der vorhergesagten Werte ab 2020 mit den beobachteten Werten
 - Details: Appendix 7.5
- Einteilung der Wirkstoffe in unauffällig, potenziell unauffällig und potenziell auffällige Entwicklung
- Individuelle Analysen der auffälligen Wirkstoffe

Einteilung der Wirkstoffe in unauffällige, potenziell unauffällige und potenziell auffällige Entwicklung

Basierend auf dem vorherigen Schritt wurden die Wirkstoffe in 3 Kategorien eingeteilt:

- i) unauffällig: Mit Ausnahme der Corona-Peaks gleichen die beobachteten Werte ab Juli 2021 den jeweiligen prognostizierten Werten oder sie liegen darunter. Zusätzlich folgen die Werte ihrem langjährigen Trend (subjektive Beurteilung der visualisierten Daten).
- ii) potenziell unauffällig: Mit Ausnahme der Corona-Peaks bewegen sich die beobachteten Werte ab Juli 2021 innerhalb der jeweiligen prognostizierten Konfidenzbänder (66%, 80%, 95%). Zusätzlich bewegen sich die Werte auf oder unterhalb des langjährigen Mittelwertes.
- iii) potenziell auffällig: Auch ausserhalb der Corona-Peaks bewegen sich die beobachteten Werte ab Juli 2021 oberhalb der jeweiligen prognostizierten Konfidenzbänder oder liegen über ihrem langjährigen Trend bzw. ihrem langjährigen Mittelwert.

Zusatzanalyse der auffälligen Wirkstoffe

Aufgrund der Resultate wurde von der Expertengruppe «Indikationenliste» folgende Zusatzanalyse empfohlen:

- Vergleich der Abgaben von 0.5mg vs 1mg bei Paracetamol und von 400mg vs 600mg bei Ibuprofen

4.2 Analyse der medizinischen Statistik der Krankenhäuser

Da die Daten der Krankenhäuser nur bis Dezember 2023 zur Verfügung stehen, werden die Daten nur deskriptiv beschrieben. Zur Berechnung der Inzidenzen wurde als Denominator die ständige Schweizer Wohnbevölkerung jeweils vom 1. Januar⁸ für jeden Monat linear interpoliert. Inzidenzen sind als Fälle pro 1'000'000 Personen-Monate angegeben.

⁷ In diesem Manuskript werden die Begriffe Prognosemodell und Vorhersagemodell werden synonym verwendet und bezeichnen beide den in der Statistik eher gebräuchlichen englischen Begriff Forecasting.

⁸ <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/bevoelkerung/stand-entwicklung/bevoelkerung.assetdetail.23064753.html>

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse IQVIA Sell-in-Daten

5.1.1 Deskriptive Ergebnisse

5.1.1.1 Zeitlicher Verlauf: langfristiger Trend und Saisonalität

Gesamthaft über alle Kanäle und Wirkstoffe, nehmen die Sell-In-Bezüge der untersuchten Schmerzmittel seit 2015 nur unwesentlich zu (ca 0.3% pro Jahr) und liegen damit unterhalb der Bevölkerungszunahme. Allerdings sind die Peaks zu Beginn der Saison akuter Atemwegserkrankungen vor allem in den Jahren 2021/2022 und 2022/2023 ausgeprägter als in den Jahren 2015 bis 2019 (Fig. 2).

Umgerechnet in DDD stellen Paracetamol und Ibuprofen die mit Abstand am häufigsten bezogenen Wirkstoffklassen dar. Danach folgen Acetylsalicylsäure, Metamizol und Diclofenac. Während bei den meisten Wirkstoffen die Sell-In-Bezüge stabil bleiben oder abnehmen, ist bei Ibuprofen eine stetige Zunahme zu erkennen (Details in Appendix 7.6). Paracetamol ist zwischen 2015 bis 2019 stabil und nimmt danach leicht zu. Ab Anfang 2024 nehmen die Sell-in-Bezüge recht deutlich ab. Eine Analyse nach Formulierung und Packungsgrösse hat ergeben, dass die Einbussen grösstenteils auf Packungen mit 16 Tabletten à 500 mg zurückzuführen sind. Da dies mit einer Produktionsverlagerung und einer damit verbundenen Preiserhöhung Anfang 2024 einhergeht, ist dies als Ursache der Abnahme anzunehmen.

Die Anzahl DDD pro Monat steigt bei Ibuprofen kontinuierlich an.

Die Sell-in-Daten für Metamizol sind über den gesamten Zeitraum konstant. Es sei an dieser Stelle aber noch einmal darauf hingewiesen, dass Packungsgrössen von 50 Stk à 500mg Metamizol nicht im Sell-in-Datensatz enthalten sind.

Bei Acetylsalicylsäure ist Anfang 2015 (Einführung von Aspirin S mit überzogener, glatter Oberfläche) und bei Naproxen Anfang 2018 jeweils ein Peak zu erkennen. Die betreffenden Zeiträume wurden in den Simulationen nicht berücksichtigt.

Covid-19 hatte verschiedene Auswirkungen auf die Sell-in-Bezüge. In Februar und März 2020 sind deutliche Zunahmen von teilweise weit über 100% zu beobachten. In den Folgemonaten kommt es dann zu einer deutlichen Abnahme, vermutlich damit Lagerbestände wieder reduziert werden konnten. Zudem haben die Pandemie-Massnahmen dazu geführt, dass in der Wintersaison 2020/21 praktisch keine Influenza-Erkrankungen und nur wenige Erkältungen aufgetreten sind, wodurch die Nachfrage nach Schmerzmitteln deutlich unter dem langjährigen Durchschnitt lag.

Eine ausgeprägte Saisonalität weisen vor allem Paracetamol, Diclofenac, Mefenaminsäure, Ibuprofen und Acetylsalicylsäure auf.

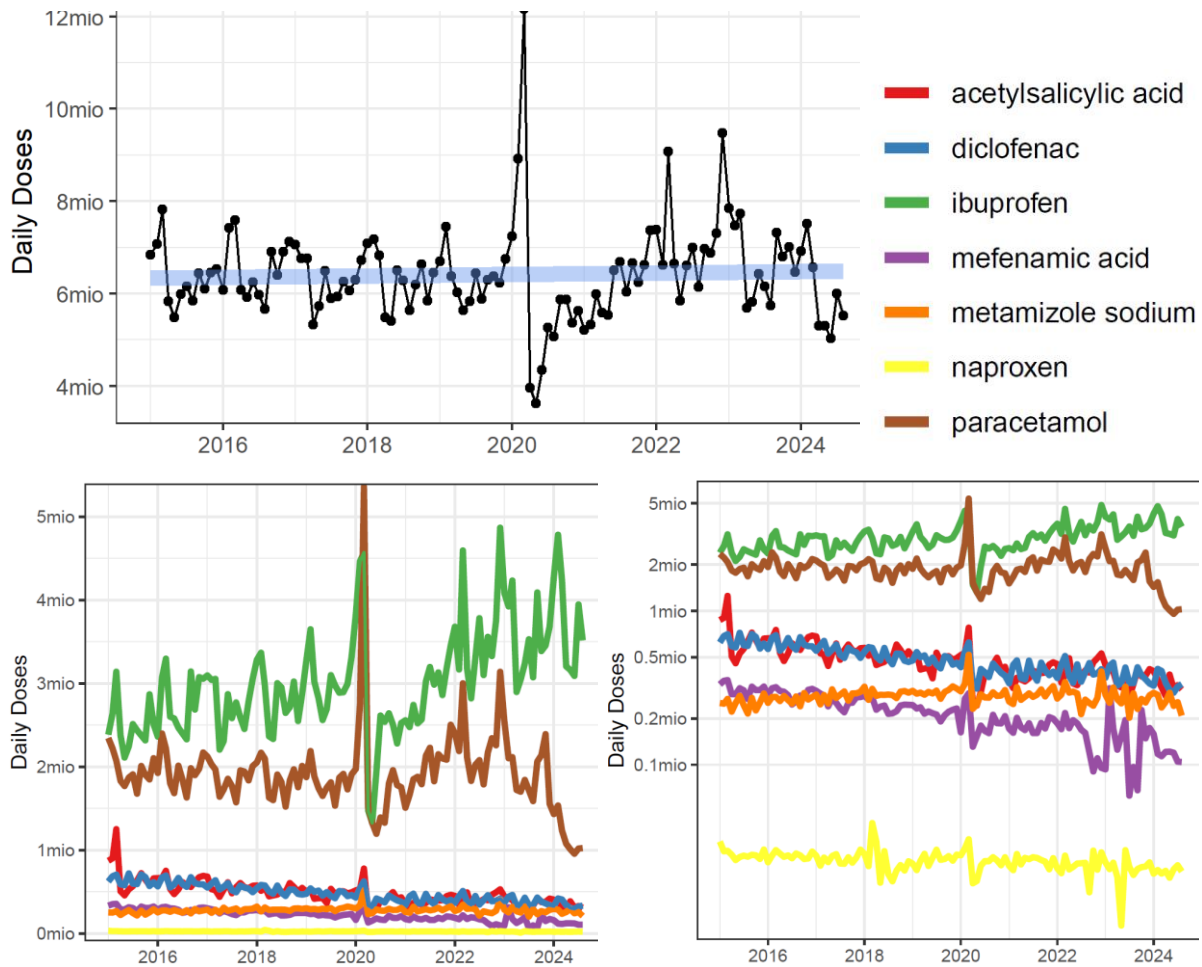


Fig 2 Zeitlicher Verlauf der Sell-in-Daten von Jan 2015 bis Aug 2024

Oben: «defined daily doses» gesamthaft über alle 7 Wirkstoffe pro Monat. Unten: «defined daily doses» pro Monat stratifiziert nach Wirkstoff dargestellt in linearer Skala (links) und logarithmischer Skala (rechts).

5.1.1.2 Absatzkanäle

Bei den klassischen Schmerzmitteln Paracetamol und Acetylsalicylsäure sind Apotheken der mit Abstand wichtigste Vertriebskanal (Fig 3 Prozentualer Anteil der Absatzkanäle vor (Jan 2015 bis Jun 2021) und nach (Jul 2021 bis Aug 2024) Einführung der). Bei Diclofenac, Metamizol und Mefenaminsäure werden auch grössere Anteile durch Hausärzte/ärztinnen abgegeben. Spitäler spielen eine eher untergeordnete Rolle. Eventuell weil Infusionen und Grosspackungen nicht im Datensatz erhalten sind oder Spitäler Medikamente aus Quellen beziehen, die nicht in den Daten enthaltenen sind. Eine Ausnahme ist hier Metamizol, bei welchem Spitäler für rund ein Viertel der Einkäufe verantwortlich sind. Drogerien kaufen momentan nur geringe Mengen ein. Bei Acetylsalicylsäure kommt ihr Anteil auf 13% (zum Vergleich: Apotheken ca. 80%).

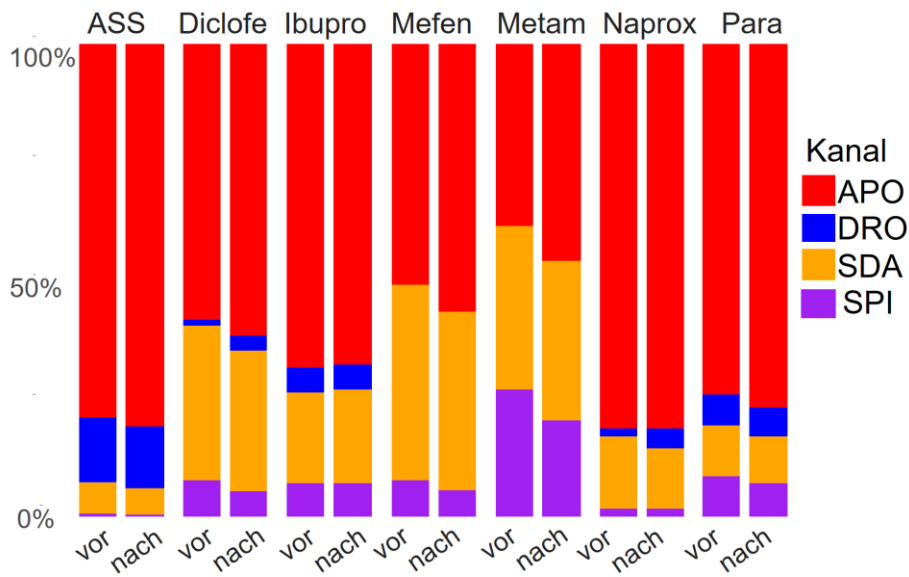


Fig 3 Prozentualer Anteil der Absatzkanäle vor (Jan 2015 bis Jun 2021) und nach (Jul 2021 bis Aug 2024) Einführung der Liste B+. APO: Apotheken, DRO: Drogerien, SDA: Hausärzte/ärztinnen, SPI: Spitäler

Die detaillierten Zeitreihen aller Wirkstoffe sind in Appendix 7.8 dargestellt. Bei den meisten Wirkstoffen verlaufen die Zeitreihen der verschiedenen Absatzkanäle in etwa parallel. Eine Ausnahme stellt Metamizol dar, dessen Einsatz in Spitälern seit 2022 rückläufig ist aber in Apotheken leicht zunimmt (Fig 4).

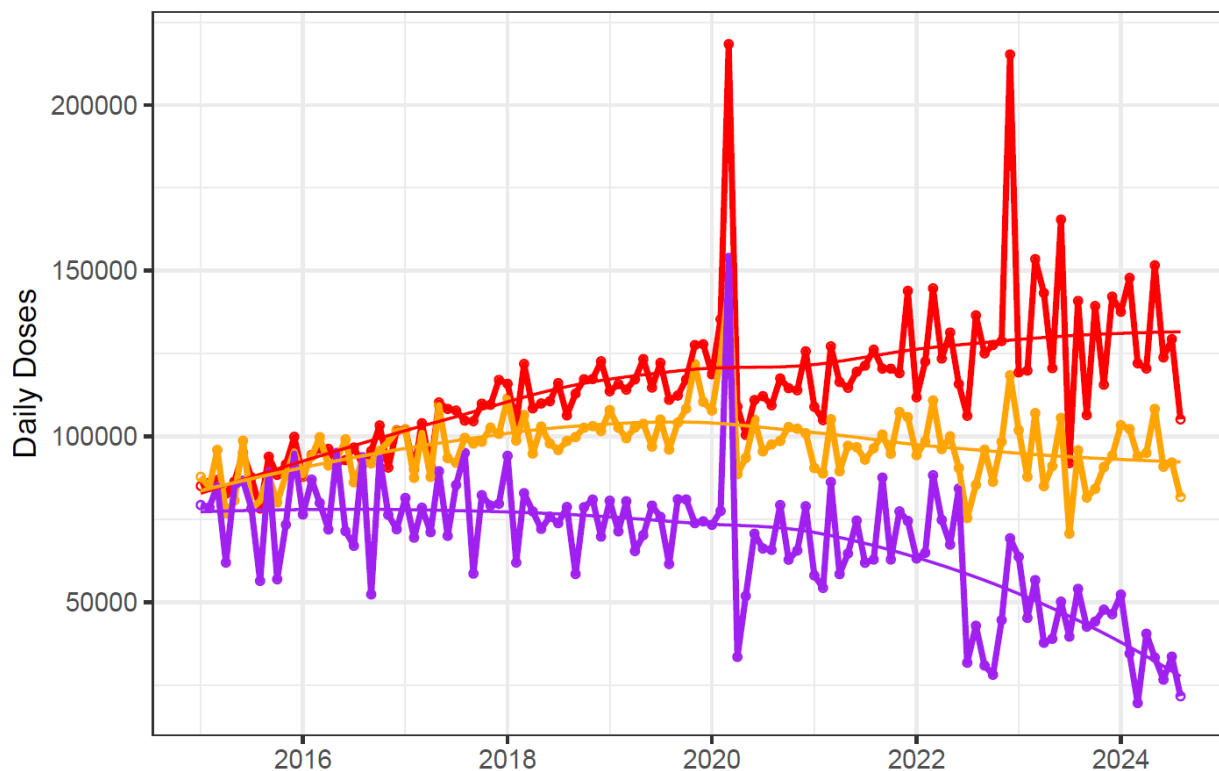


Fig 4 Sell-in-Daten von Metamizol stratifiziert nach Absatzkanal. Rot: Apotheken, orange: Hausärzte/ärztinnen, violett: Spitäler

5.1.1.3 Geographische Verteilung

In der Schweiz werden nicht gleichmässig viele Schmerzmittel eingenommen, sondern es existieren Unterschiede entlang der geographischen Regionen. Allerdings zeigen die Daten von 2017 bis 2024 (Fig 5), dass die geographischen Unterschiede über die Zeit in etwa konstant bleiben.

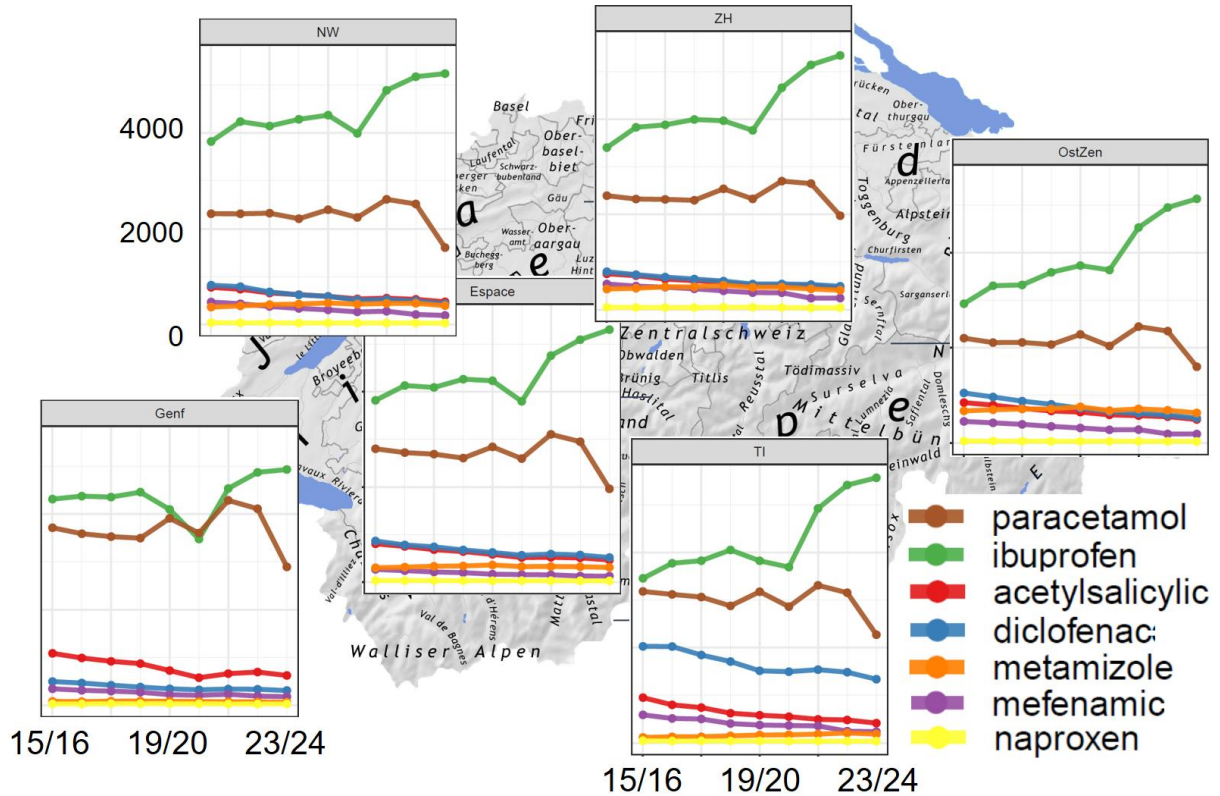


Fig 5 Sell-in-Daten pro Grossregion in DDD/1000Personen * Fiskaljahr (Sep-Aug). Die Regionen Zentral und Ost wurden zusammengenommen, da die Zeitreihen sehr ähnlich sind. Populationsdaten vom 1.1.2019.

5.1.2 Zeitreihenanalyse

Die Vorhersagemodelle der Wirkstoffe mit unauffälligen Einwicklungen der Sell-in-Daten ab Juli 2021 sind in Appendix 7.9 aufgeführt. Als potenziell auffällig wurden die Wirkstoffe Paracetamol und Ibuprofen eingestuft. Vor allem bei Paracetamol liegen die Werte ab Juli 2021 sowohl über den vorhergesagten Werten als auch über dem langjährigen Mittelwert (Fig 6). Allerdings nehmen die Einkäufe ab 2024 stark ab.

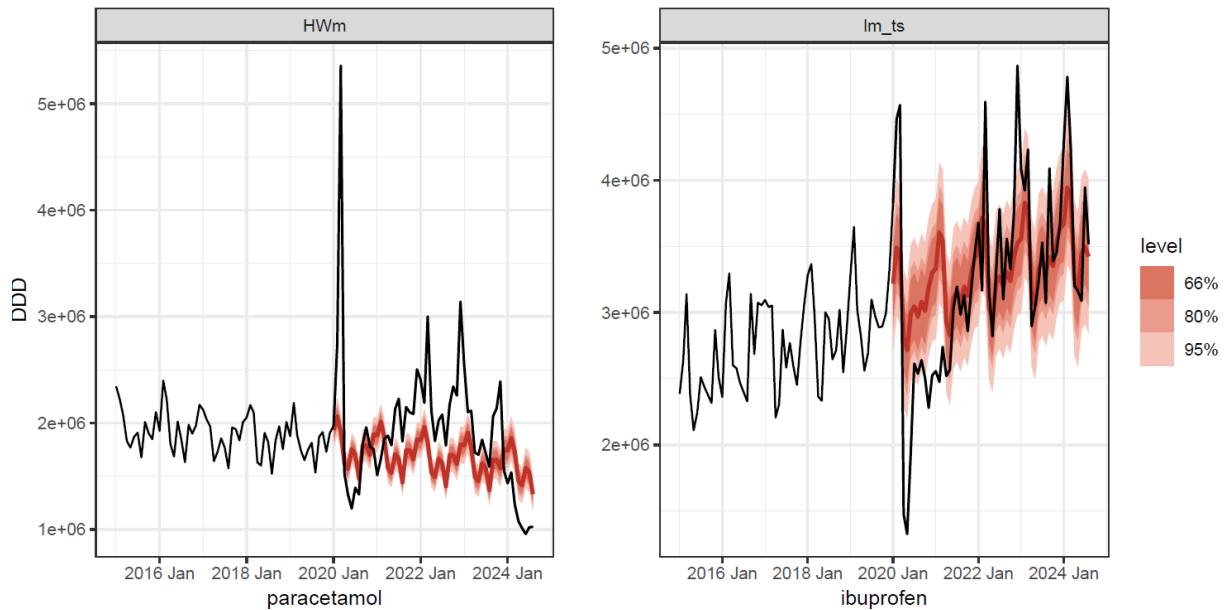


Fig 6 Prognosemodelle für Paracetamol und Ibuprofen. Die schwarze Linie zeigt die beobachteten Werte, rot die prognostizierten Werte. Dargestellt ist jeweils das Modell mit der besten Vorhersageperformance (Paracetamol: HWm, Ibuprofen: HWd)

Allerdings ist in Apotheken bei den rezeptpflichtigen Dosierungen 600 mg Ibuprofen oder 1000 mg Paracetamol, welche über die Liste B+ in der Apotheke auch ohne Rezept bezogen werden können, keine auffällige Zunahme zu beobachten (Fig 7).

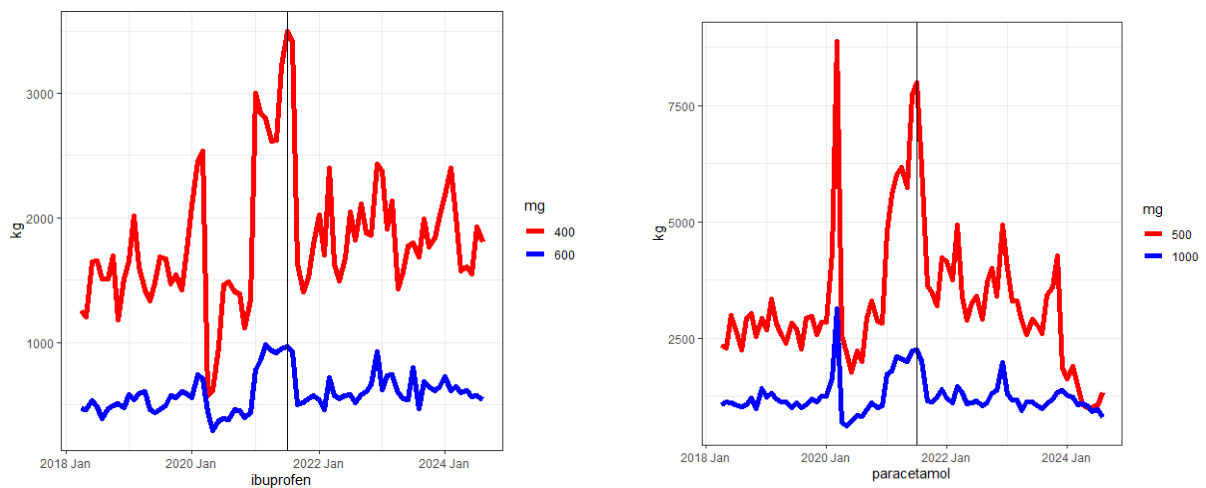


Fig 7 Sell-in-Daten (nur Apotheken) stratifiziert nach Wirkstoffmenge von Ibuprofen (links, 400 mg vs 600 mg) und Paracetamol (rechts, 500 mg vs 1000 mg).

5.2 Analyse der Sell-out-Daten

Am häufigsten werden in Apotheken Ibuprofen (400 mg), Metamizol (500 mg) und Paracetamol (500 mg) in Tablettenform abgegeben. Zudem sind bei Ibuprofen Säfte für Kinder, bei Metamizol Tropfen und bei Paracetamol 1000 mg Tabletten recht häufig.

Wirkstoff	Ibuprofen	Metamizol	Paracetamol
Häufigste Produkte	- 400 mg Tabl. (75%) - Junior Suspension 100 mg/5 ml (12%)	- 500 mg Tabl. (85%) - Tropfen 0.5 g/ml (15%)	- 500 mg Tabl. (50%) - 1000 mg Tabl. (25%)

Verglichen mit anderen Abgabeformen (Fig 8) liegen die dokumentationspflichtigen Abgaben aller 3 Wirkstoffe bei maximal 20 kg pro Monat, wohingegen Over-the-Counter-Verkäufe und/oder Abgaben gegen Rezept im Bereich 1000 kg bis 10'000 kg liegen. Vereinzelt scheint es zu fehlerhaften Einträgen gekommen zu sein, da Metamizol nicht Over-the-Counter abgegeben werden kann.

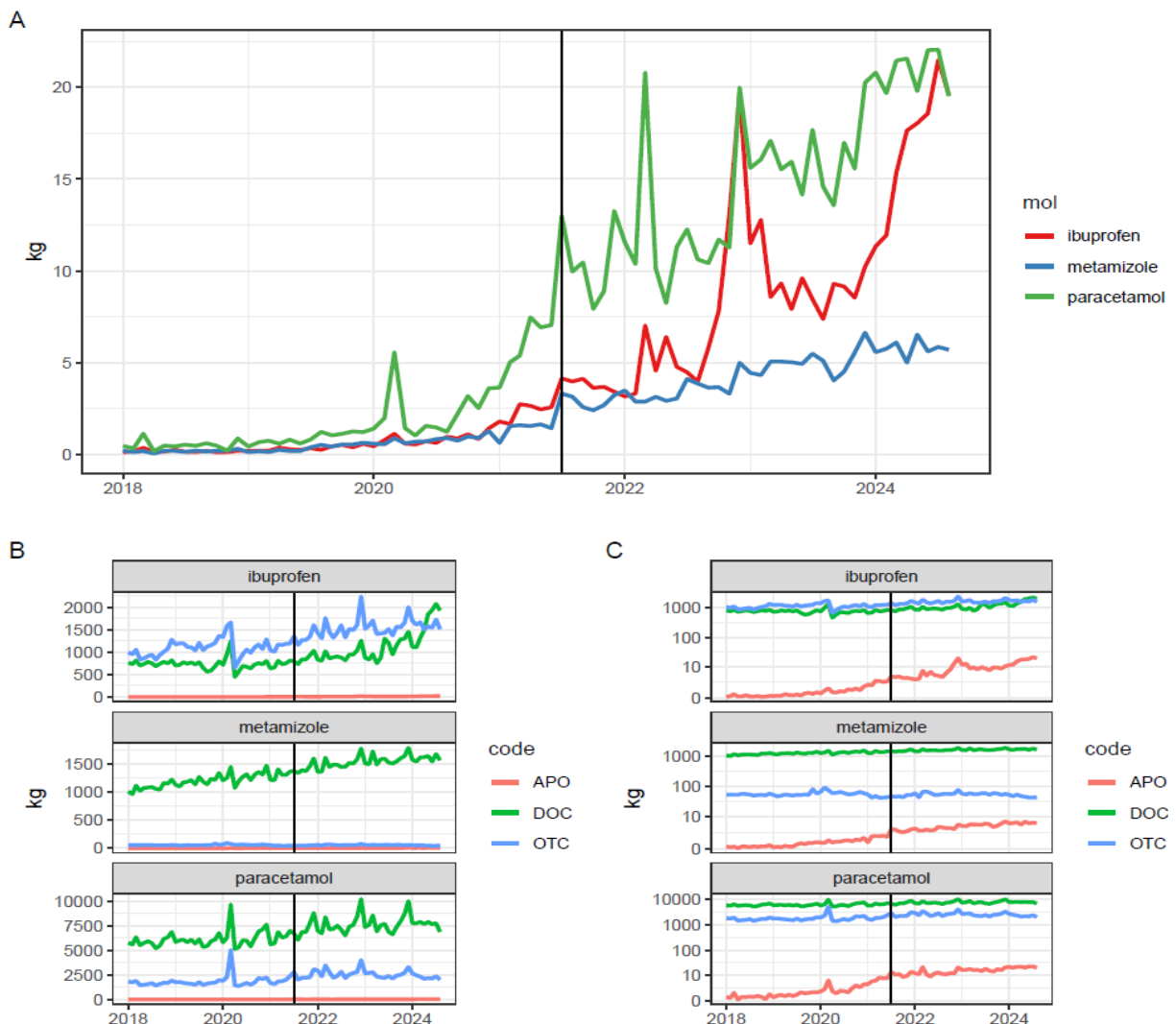


Fig 8. In Apotheken abgegebene Ibuprofen, Metamizol und Paracetamol Produkte. Exklusive Infusionen und Injektionen. A: In Apotheken Dokumentationspflichtig abgegebene Wirkstoffmenge [in kg]. B & C: Dokumentationspflichtig abgegebene Wirkstoffmenge (APO) im Vergleich zu Abgaben gegen Rezept (DOC) und Over-the-Counter-Verkäufe (OTC). Dargestellt in linearer Skala (B) und logarithmischer Skala (C).

Packungsgrösse von 50 Stück à 500 mg Metamizol sind nicht im Sell-in-Datensatz enthalten, daher wurden die Sell-out-Daten zusätzlich nach Packungsgrösse stratifiziert analysiert (Fig 9). Von Anfang 2018 bis Mitte 2024 nehmen die Abgaben von 50 Stück à 500 mg Metamizol kontinuierlich zu. Abgaben anderer Packungsgrössen nehmen nicht oder nur wenig zu. Gemässe den Sell-out-Daten wurde 50 Stück à 500 mg Metamizol fast ausschliesslich gegen Rezept abgegeben (Fig 10).

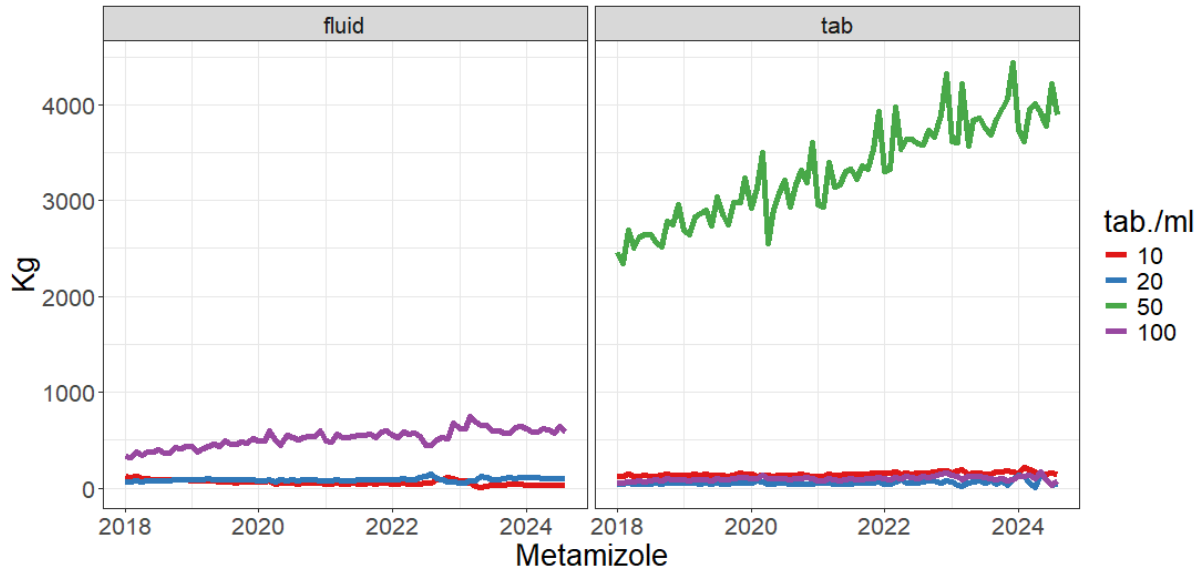


Fig 9 In Apotheken abgegebenes Metamizol stratifiziert nach Packungsgrösse. Links: Tropfen (Konzentration 0.5 g/ml) 10 ml, 20 ml und 100 ml, rechts: 500 mg Tabletten mit Packungsgrössen 10, 20, 50 und 100 Stück.

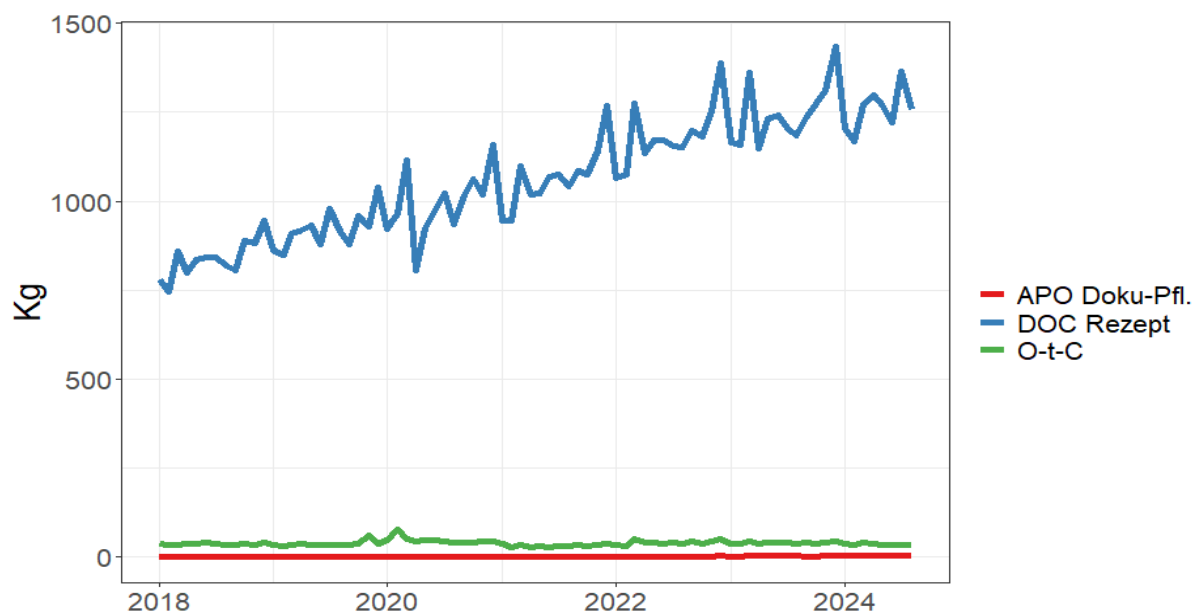


Fig 10 In Apotheken abgegebene Packungen mit 50 Stück à 500 mg Metamizol. APO: Dokumentationspflichtig abgegebene Wirkst, DOC: Abgaben gegen Rezept, O-t-C: Over-the-Counter-Verkäufe.

5.3 Ergebnisse Medizinischen Statistik der Krankenhäuser

Im Folgenden werden die Ergebnisse der ICD10-Codes T39 (Vergiftung durch nichtopioidhaltige Analgetika) und D70.1 (Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie). Toxische Lebererkrankung, Analgetika-Nephropathie und Ulcera sind in Appendix 7.10 aufgeführt.

Vergiftung durch nicht-opioidhaltige Analgetika sind wie erwartet am häufigsten bei der Wirkstoffgruppe T391 4-Aminophenol-Derivate mit ihrem bekanntesten Vertreter Acetaminophen (Paracetamol) zu beobachten (Fig 11). Eine zunehmende Inzidenz ist über den gesamten Zeitraum zu beobachten. Stratifiziert nach Alter und Geschlecht (Fig 12) ergibt sich, dass die Zunahme fast vollständig auf weibliche Personen der Altersklasse 15 bis 24 Jahre zurückzuführen ist. Die Zunahme ist definitiv besorgniserregend, steht aber vermutlich in keinem Zusammenhang mit der erleichterten Schmerzmittelabgabe gemäss Liste B+.

Am zweithäufigsten waren Vergiftungen durch nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAR, englisch NSAID) (T393) welche aber über den gesamten Beobachtungszeitraum relativ konstant geblieben sind. Die übrigen Wirkstoffgruppen sind selten vertreten.

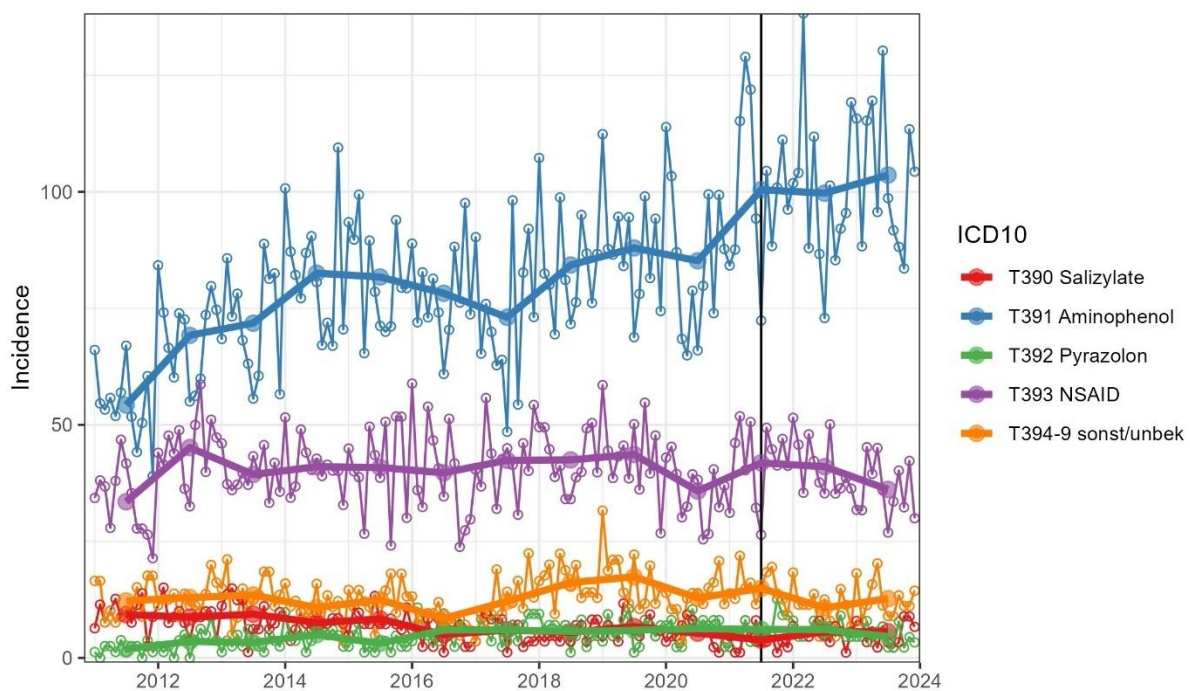


Fig 11 Inzidenz von Vergiftungen durch nichtopioidhaltige Analgetika. Inzidenz ist pro 1 Mio. Personenmonate angegeben.

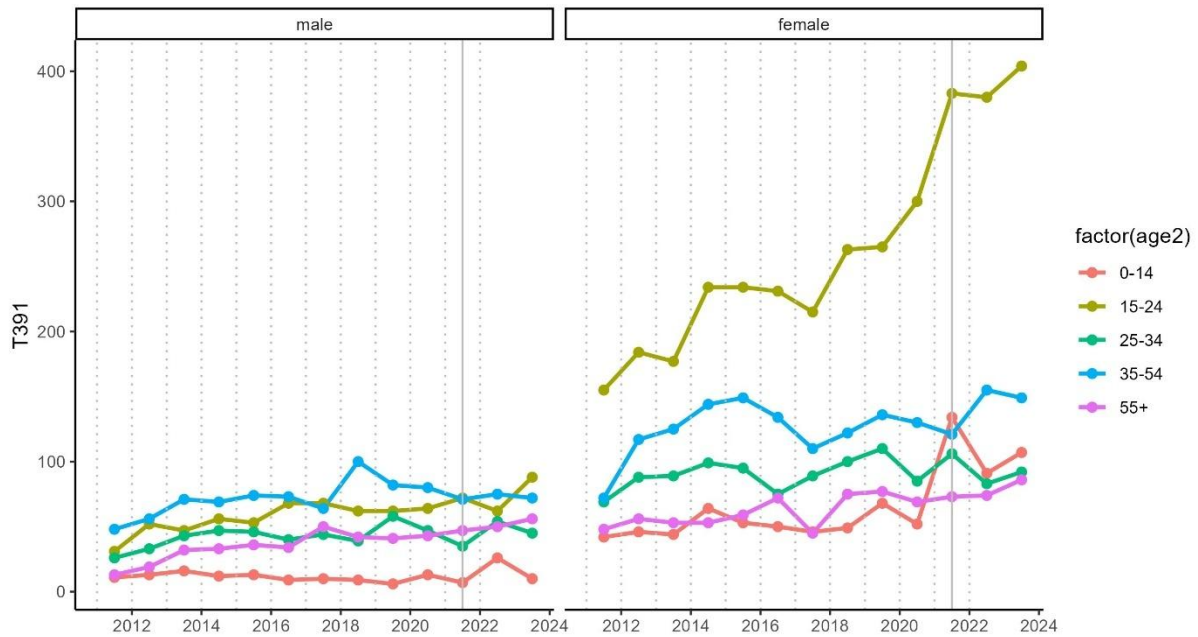


Fig 12 Anzahl Vergiftungen durch 4-Aminophenol-Derivate (ICD10 T39.1, meist Paracetamol) stratifiziert nach Altersgruppe und Geschlecht.

Die Inzidenz von D70.1 (Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie) nimmt im Verlauf der Zeit konstant und fast linear zu. Im untersuchten Zeitraum verdoppelt er sich fast bei gleichzeitig geringer Streuung (Fig. 13). In ca. 1/3 der Fälle wurde der Zusatzcode Y57.9 angegeben, der eine unerwünschte Wirkung bei sachgerechter Anwendung von Arzneimitteln codiert.

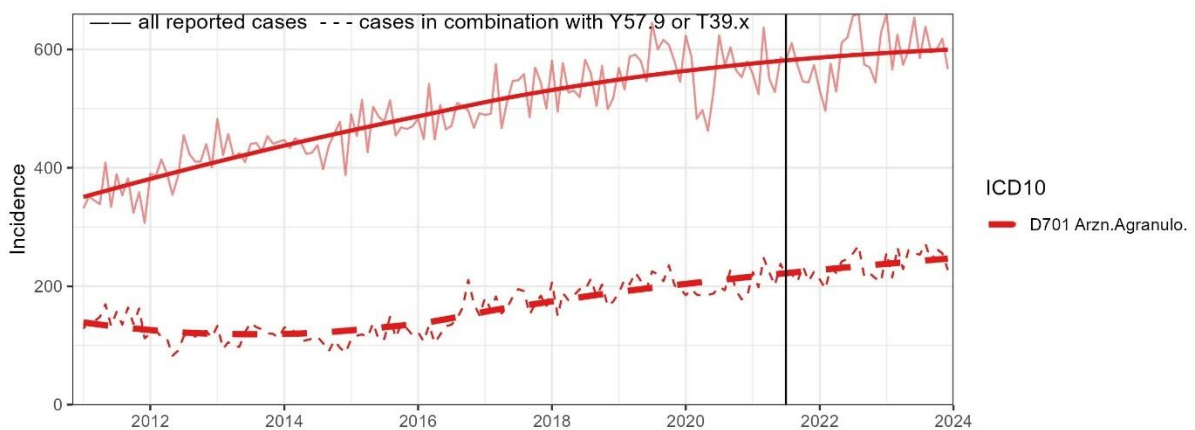


Fig. 13 Inzidenz von arzneimittelinduzierten Agranulozytosen und Neutropenien. Inzidenz ist pro 1 Mio. Personenmonate angegeben.

Um die Zahlen besser interpretieren zu können, wurde von der Expertengruppe der Indikationenliste vorgeschlagen, die Fälle stratifiziert nach Hauptdiagnose aufzuschlüsseln. Die Ergebnisse sind in Fig. 14 dargestellt. Die Zunahme arzneimittelinduzierter Agranulozytosen und Neutropenien ist demnach ausschliesslich auf Krebsmedikamente zurückzuführen. Die Anzahl mit Hauptdiagnose aus Systematik D (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe) bleibt unverändert.

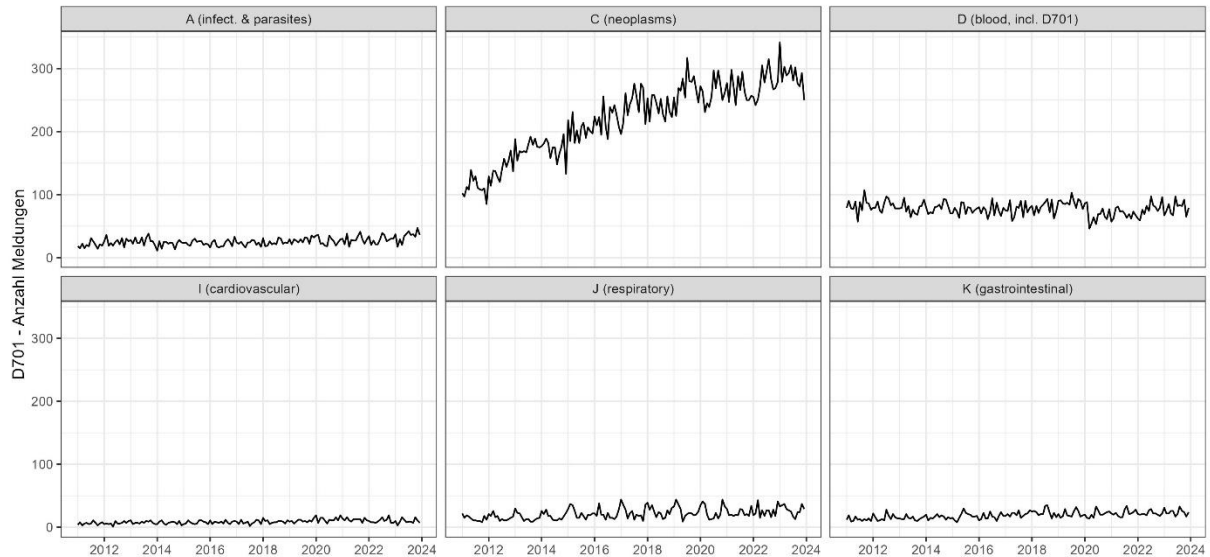


Fig. 14 Anzahl arzneimittelinduzierter Agranulozytosen und Neutropenien stratifiziert nach Hauptdiagnose.

5.4 Ergebnisse Swissmedic Pharmakovigilanz-Daten

Die vorliegenden Pharmakovigilanz-Daten von Swissmedic sind nicht umfassend genug, um statistische Analysen vorzunehmen. Zudem wurden ab dem 1.1.2021 neue Meldewege eingeführt, die Auswirkung auf das Meldeverhalten haben könnten. Generell lässt sich sagen, dass Todesfälle eher selten gemeldet wurden (Fig 15). Meldungen bei Kindern unter 18 Jahren sind selten. In anderen Altersklassen gibt es wenig Unterschiede in der Anzahl der Meldungen, welche ungefähr proportional zur Bevölkerung der jeweiligen Altersklasse vorkommen. Metamizol-assoziierte Agranulozytosen und Paracetamol-assoziierte Lebererkrankungen wurden etwas häufiger bei Frauen gemeldet (Fig 16).

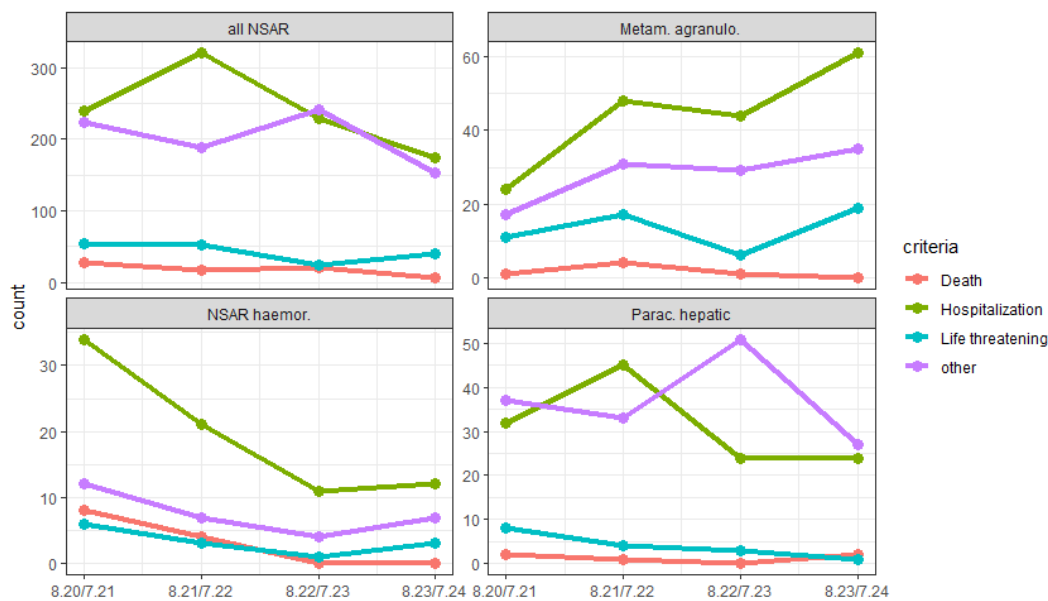


Fig 15 Anzahl Swissmedic gemeldeter Fälle. Aggregiert pro Fiskaljahr (August bis Juli). Alle NSAR-assoziierten Events, Metamizol-assoziierte Agranulozytosen, NSAR-assoziierte gastrointestinale Blutungen, Paracetamol-assoziierte Lebererkrankungen.

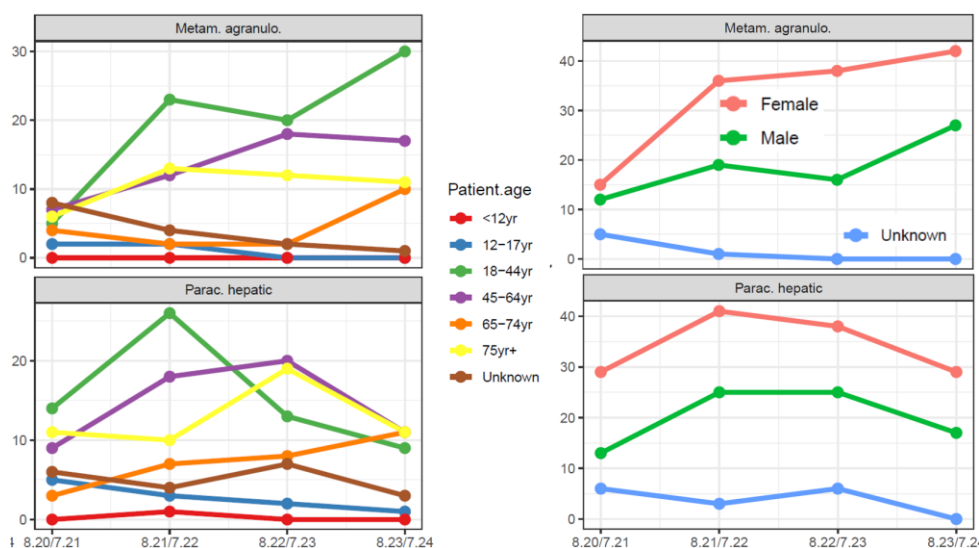


Fig 16 Anzahl Swissmedic gemeldeter Fälle. Aggregiert pro Fiskaljahr (August bis Juli). Metamizol-assoziierte Agranulozytosen sowie Paracetamol-assoziierte Lebererkrankungen stratifiziert nach Altersgruppe und Geschlecht.

6 Diskussion

Die Analyse der Sell-out-Daten deutet darauf hin, dass die erleichterte Schmerzmittelabgabe nach Liste B+ momentan nicht häufig in Anspruch genommen wird. Verglichen mit Over-the-Counter-Verkäufen oder Abgaben gegen Rezept, liegt ihr Anteil weit unter 1%. Die Analyse der Sell-in-Daten der 7 untersuchten Wirkstoffe deutet momentan auf keine auffällige Mengenausweitung bei Schmerzmitteln hin. Allerdings hat die Corona-Pandemie einen sehr deutlichen Einfluss auf die Bezüge ausgeübt und es gestaltet sich schwierig, diesen Effekt herauszurechnen. Dementsprechend vorsichtig sollten diese Resultate interpretiert werden. Eine Mengenausweitung scheint bei Paracetamol und Ibuprofen, deren Bezüge seit 2021 teilweise oberhalb der Vorhersagewerte liegen, vorzuliegen. Ein Vergleich von Präparaten unterschiedlicher Wirkstoffmengen deuten aber auf keine (prozentuale) Verschiebung von Tabletten mit 500 mg auf solche 1000 mg bei Paracetamol bzw von 400 mg auf 600mg bei Ibuprofen hin (Fig 7).

Metamizol ist umstritten, da es in seltenen Fällen zu der unerwünschten Arzneimittelwirkung Agranulozytose kommen kann. Die Sell-out-Daten zeigen eine kontinuierliche Zunahme der Bezüge in Apotheken bei der Packungsgrösse 50 Stück à 500 mg (Fig 10). Die Bezüge aller anderen Packungsgrössen bleiben konstant. Eine mengenmässige Zunahme von Metamizol wurde auch in anderen Studien festgestellt. So kommt der Helsana Arzneimittelreport von 2021 zum Schluss: «Unsere Analyse zeigte, dass zwischen 2014 und 2019 die Bezüge von Metamizol um 44% zunahm, und dass Metamizol 2019 das am dritthäufigsten bezogene NOA (nach Paracetamol und Ibuprofen) war. Metamizol scheint primär für kurzfristige Anwendungen eingesetzt zu werden.»⁹ (Appendix 7.7). Es gilt zu beachten, dass die Helsana Daten keine Bezüge und Medikamente enthalten, die direkt von Patientinnen und Patienten im Over-The-Counter-Bereich bezahlt wurden. Gemässe den Sell-out-Daten wurde 50 Stück à 500 mg Metamizol fast ausschliesslich gegen Rezept abgegeben (Fig 10). Daher ist ein direkter Zusammenhang mit der erleichterten Schmerzmittelabgabe nach Liste B+ unwahrscheinlich. Es ist aber zu begrüssen, dass im nächsten Update der Liste B+ (November 2025) ausdrücklich darauf hingewiesen wird, dass diese Packungsgrösse nicht über die erleichterte Abgabe nach Liste B+ abgegeben werden darf. Ende 2024 hat die EMA neue Sicherheitshinweise zu Metamizol empfohlen, um das Risiko der Agranulozytose zu minimieren¹⁰. Aufgrund der Zunahme der Metamizol Verschreibungen und Metamizol-induzierter Agranulozytosen hat Swissmedic im April 2025 ähnliche Massnahmen ergriffen. Bei der nächsten Aktualisierung der Liste B+ (November 2025) werden auch die Bedingungen für die Abgabe von Metamizol-haltigen Arzneimitteln im Rahmen der Liste B+ verschärft.

Bei den ICD10-Codes sind vor allem T39 (Vergiftung durch nichtopioidhaltige Analgetika) und D70.1 (Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie) von Interesse. Die steigende Inzidenz bei T39.1 – Vergiftungen durch 4-Aminophenol-Derivate mit ihrem bekanntesten Vertreter Acetaminophen (Paracetamol) – vor allem bei Frauen zwischen 14 und 25 Jahren (Fig 12) ist besorgniserregend. Da sich die Zunahme aber über die gesamte Beobachtungsperiode von 2011 bis 2023 erstreckt, ist ein Zusammenhang mit der

⁹ <https://www.helsana.ch/dam/de/pdf/helsana-gruppe/publikationen/arzneimittelreport-2021.pdf>

¹⁰ Metamizole-containing medicinal products article 107i referral - EMA recommends measures to minimise serious outcomes of known side effect with painkiller metamizole EMA/407900/2024

erleichterten Abgabe nach Liste B+ unwahrscheinlich. Eine kontinuierliche Zunahme der Inzidenz wurde auch bei D70.1 (Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie) beobachtet. Da diese aber fast vollständig auf Krebsmedikamente zurückzuführen ist, kann ein ursächlicher Zusammenhang der Zunahme mit der erleichterten Schmerzmittelabgabe nach Liste B+ ausgeschlossen werden.

7 Appendizes

7.1 Umrechnung von «maximum daily doses» in «defined daily doses»

Umrechnung von maximalen Tagesdosen («maximum daily doses») in definierte Tagesdosen («defined daily doses», DDD): Bei Kombinationspräparaten werden nur die schmerzstillenden Wirkstoffe berücksichtigt, i.e. nicht-schmerzstillende Moleküle (e.g. Vitamin C oder Koffein) werden in den Analysen ignoriert. Bei Kombinationspräparaten mit mehreren schmerzstillenden Komponenten, wird der Wirkstoff berücksichtigt, welcher laut Packungsbeilage den Hauptbestandteil darstellt. Bei einem Kombinationspräparat mit Ibuprofen und Paracetamol sind beide Wirkstoffe in die Analyse einbezogen. Bei in Flüssigkeiten gelösten Arzneien wurden Volumenprozent und Masseanteil gemäss den Informationen der Packungsbeilagen einheitlich in mg/ml umgerechnet.

Wirkstoff	ATC Code	«defined daily doses» (DDD) ¹¹	«maximum daily doses»
Acetylsalicylsäure	N02BA01	3000 mg	3000 mg
Diclofenac	M02AA15	100 mg	150 mg
Ibuprofen	M01AE01	1200 mg	1800 mg
Mefenaminsäure	M01AG01	1000 mg	1500 mg
Metamizol-Natrium	N02BB02	3000 mg	3000 mg
Naproxen	M01AE02	500 mg	1000 mg
Paracetamol	N02BE01	3000 mg	3000 mg

¹¹Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2023 Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023

7.2 Abfragen Pharmakovigilanz

Alle Events aller NSAR

Drug: Aceclofenac (Active ingredient), Acemetacin (Active ingredient), Acetylsalicylic acid (Active ingredient), Bromfenac (Active ingredient), Dexibuprofen (Active ingredient), Dexketoprofen (Active ingredient), Diclofenac (Active ingredient), Etodolac (Active ingredient), Etofenamate (Active ingredient), Flurbiprofen (Active ingredient), Ibuprofen (Active ingredient), Indometacin (Active ingredient), Ketoprofen (Active ingredient), Ketorolac (Active ingredient), Mefenamic acid (Active ingredient), Metamizole (Active ingredient), Naproxen (Active ingredient), Nepafenac (Active ingredient), Niflumic acid (Active ingredient), Nimesulide (Active ingredient), Paracetamol (Active ingredient), Piroxicam (Active ingredient), Salicylic acid (Active ingredient), Tenoxicam (Active ingredient), Tiaprofenic acid (Active ingredient)

Gastrointestinale Blutungen (alle NSAR)

Drug: Aceclofenac (Active ingredient), Acemetacin (Active ingredient), Acetylsalicylic acid (Active ingredient), Bromfenac (Active ingredient), Dexibuprofen (Active ingredient), Dexketoprofen (Active ingredient), Diclofenac (Active ingredient), Etodolac (Active ingredient), Etofenamate (Active ingredient), Flurbiprofen (Active ingredient), Ibuprofen (Active ingredient), Indometacin (Active ingredient), Ketoprofen (Active ingredient), Ketorolac (Active ingredient), Mefenamic acid (Active ingredient), Naproxen (Active ingredient), Nepafenac (Active ingredient), Niflumic acid (Active ingredient), Nimesulide (Active ingredient), Piroxicam (Active ingredient), Salicylic acid (Active ingredient), Tenoxicam (Active ingredient), Tiaprofenic acid (Active ingredient)

Reaction: Gastrointestinal haemorrhage (SMQ - Narrow)

Metamizol assoziierte Agranulocytosen, Neutropenien, aplastische Anämien etc

Drug: Metamizole (Active ingredient)

Reaction: Agranulocytosis (PT), Aplastic anaemia (PT), Autoimmune aplastic anaemia (PT), Bone marrow failure (PT), Cytopenia (PT), Febrile bone marrow aplasia (PT), Febrile neutropenia (PT), Granulocyte count decreased (PT), Granulocytopenia (PT), Immune-mediated cytopenia (PT), Immune-mediated pancytopenia (PT), Myelosuppression (PT), Neutropenia (PT), Neutropenic colitis (PT), Neutropenic infection (PT), Neutropenic sepsis (PT), Neutrophil count decreased (PT), Pancytopenia (PT), Panmyelopathy (PT), Pure white cell aplasia (PT)

Paracetamol assoziierte Lebererkrankungen

Drug: Paracetamol (Active ingredient)

Reaction: Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ - Narrow)

7.3 Übersicht über die verwendete Zeitreihenmodelle

Es wurden 13 Zeitreihenmodelle bezüglich ihrer Vorhersagegenauigkeit bewertet. Ein zentraler Unterschied zwischen der schliessenden Statistik und Vorhersagemodellen besteht darin, dass nicht unbedingt das Modell, das die vorhandenen Daten am besten beschreibt, auch künftige Werte am besten vorhersagen kann. Daher wurden 3 verschiedene Ansätze verfolgt, um die Vorhersagegenauigkeit der DDD zu evaluieren: i) Performance bei der Anpassung der Zeitreihe von 2015 bis 2019, ii) Performance der Modelle die anhand der Daten von 2015 bis 2018 trainiert wurden, um die Daten von 2019 vorherzusagen und iii) Kreuzvalidierung. Als zentrale Kennzahl zur Beurteilung der Performance wurde der RMSE («root mean squared error») gewählt. Wie auch schon bei den Poweranalysen, wurde bei 2 Wirkstoffen je ein weiteres ungewöhnliches Muster identifiziert und nicht bei der Evaluation der Performance berücksichtigt: Im ersten Halbjahr 2015 wurde ungewöhnlich viel Acetylsalicylsäure gekauft, was vermutlich auf die Einführung einer neuen Formulierung (Aspirin S) zurückzuführen ist. Von März bis September 2018 wurden erhebliche Schwankungen bei Naproxen beobachtet, welche durch das Produkt Aleve 220 mg 12 Stk verursacht wurden. beiden Fällen wurden alle Beobachtungen in dem betreffenden Zeitraum auf «missing» gesetzt. Die folgenden Zeitreihenmodelle wurden bezüglich ihrer Vorhersageperformance der Sell-in-Daten untersucht. Für jeden der 7 Wirkstoffe wurden die jeweils 4 Modelle mit den genauesten Prognosen ausgewählt. Bei «naïve model with seasonality» (Snaive) handelt es sich um ein recht einfaches Modell welches in erster Linie als Orientierungshilfe dient (Benchmark Modell). Alle anderen Modelle werden beurteilt, inwieweit sie zukünftige Daten besser vorhersagen können als das Benchmark Modell.

Tabelle 2 Liste der berücksichtigten Zeitreihenmodelle

Abbr.	Name	Family/Parameters	Comments
lm_t	linear model with trend	linear model	
lm_ts	linear model with trend & seasonality	linear model	
stl ¹	seasonal decomposition by loess	decomposition	
arima_011	Seasonal random trend ARIMA	ARIMA(0,1,1)x(0,1,1)	With MA(1) and SMA(1) terms
auto_arima	automized ARIMA	ARIMA	Tries to identify optimal set of parameters
Holt	Holt's linear methodl	ETS (a,a,n)	Equivalent to ARIMA(0,2,2)
Damped	Additive damped trend method	ETS (a,a _d ,n)	Equivalent to ARIMA(1,1,2)
HWa	Additive Holt-Winters' method	ETS (a,a,a)	Equivalent to ARIMA(0,1,m+1)x(0,1,0) _m
HWm	Multiplicative Holt-Winters' method	ETS (m,a,m)	
HWd	Holt-Winters' damped method	ETS (m,a _d ,m)	
HWopt	automized Holt Winters	ETS	Tries to identify optimal set of parameters
SES	simple exponential smoothing	ETS (a,n,n)	
Snaive	naïve model with seasonality	-	Benchmark model

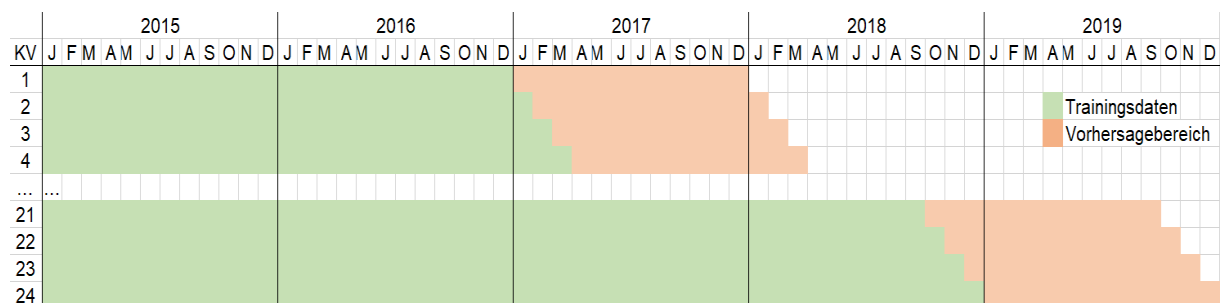
ETS = Exponential smoothing state space model

¹ Decomposition-Modelle erlauben keine «missing data» in den Zeitreihen. Daher wurde bei Naproxen dieses Modell nicht evaluiert.

7.4 Methoden zur Beurteilung der Performance der Vorhersagegenauigkeit

Die Performance bezüglich der Vorhersagegenauigkeit («forecasting accuracy») der 13 Prognosemodelle wurden auf 3 verschiedene Arten bewertet: i) Performance in der Beschreibung der Daten von Januar 2015 bis Dezember 2019, ii) Vorhersagegenauigkeit der Daten Januar bis Dezember 2019 basierend auf den Daten Januar 2015 bis Dezember 2018 und iii) Kreuzvalidierung

Bei der Zeitreihen-Kreuzvalidierung werden wiederholt verschiedene Teile der Zeitreihe benutzt, um einen definierten zukünftigen Bereich vorherzusagen. Insgesamt wurden für jeden Wirkstoff und jedes Prognosemodell 24 Modelle berechnet. Im 1. Modell wurden die Monate 1 bis 24 genutzt, um die Monate 25 bis 36 vorherzusagen, im 2. Modell die Monate von 1 bis 25, um die Monate 26 bis 37 vorherzusagen usw bis im letzten Modell die Monate 1 bis 48 genutzt wurden, um die Monate 49 bis 60 vorherzusagen. Dieser Vorgang ist unten schematisch dargestellt.



Als Variable wurde DDD verwendet. Als Kennzahl zur Beurteilung der Performance wurde RMSE («root mean squared error») gewählt, daher die Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen zwischen beobachteten und vorhergesagten Werten. Alle Modelle wurden hinsichtlich ihrer Rangordnung sortiert und der Mittelwert der Ränge aus allen 3 Beurteilungsmethoden wurde als finaler Score zur Beurteilung der Performance genutzt. Score RMSE und weitere Kennzahlen (MAPE: «mean average percentage error») sind in der Tabelle auf der nächsten Seite angegeben.

Score (Mittelwert der 3 Ränge) und Performancekennzahlen von i) Perf_all, ii) ForeC 2019 und iii) CrossVal. Sortierung gemäss kleinster RMSE (in DDD)

Molecule	final	score	Perf_all	RMSE	MAPE	ForeC 2019	RMSE	MAPE	CrossVal	RMSE	MAPE
diclofenac	lm_ts	2.3	lm_ts	13740	3.0	auto_arima	17696	4.6	arima_011	17195	4.3
	HWd	3.0	HWd	13759	3.0	HWd	18554	4.4	lm_ts	20298	4.5
	arima_011	3.3	HWm	14079	3.1	arima_011	19208	4.9	auto_arima	21587	5.0
	auto_arima	3.7	HWopt	14079	3.1	lm_ts	20376	4.6	HWm	22511	5.1
	HWm	4.7	HWa	14927	3.3	lm_t	20830	5.7	HWd	22918	5.1
	lm_t	7.3	arima_011	16234	3.3	Damped	21645	5.7	Holt	23743	5.9
	Damped	7.7	auto_arima	16270	3.4	HWm	22073	5.6	Damped	23998	6.1
	HWa	8.7	stl	21192	4.4	HWopt	22073	5.6	lm_t	24626	6.4
	stl	9.0	lm_t	28236	6.5	stl	22567	5.3	HWa	26888	6.2
	Holt	9.0	Damped	29436	6.8	Holt	22652	5.9	stl	29357	7.1
	SES	12.3	Holt	29455	6.8	SES	25450	6.5	HWopt	32902	7.7
	Snaive	12.3	Snaive	31980	7.7	HWa	25499	6.7	Snaive	33335	8.6
	mean	14.0	SES	32550	7.7	Snaive	28906	7.6	SES	39162	10.0
			mean	49156	10.8	mean	69773	21.3	mean	65580	18.8
acetylsalicylic acid	lm_ts	2.3	lm_ts	45333	6.3	stl	49151	9.5	lm_ts	49570	8.1
	HWm	2.3	arima_011	45584	6.0	HWm	50910	8.4	HWm	51056	8.1
	arima_011	3.3	HWm	47003	6.9	HWd	53464	8.7	HWd	55027	8.7
	HWd	3.7	HWa	47420	7.0	arima_011	57026	10.1	arima_011	55112	9.1
	HWa	5.0	HWd	47762	6.7	lm_ts	57433	10.1	HWa	59553	9.4
	stl	5.3	HWopt	50501	7.1	HWa	58766	10.0	lm_t	62151	10.5
	lm_t	8.0	auto_arima	60599	9.3	lm_t	62061	10.5	stl	62506	10.0
	Damped	9.0	stl	65220	9.6	Snaive	66960	12.3	Snaive	68772	11.2
	Snaive	9.7	Damped	67516	9.7	Damped	83523	15.5	Damped	72549	12.4
	SES	10.0	SES	67727	9.7	SES	83839	15.6	SES	73421	12.6
	auto_arima	10.3	lm_t	68085	10.3	HWopt	84867	15.9	HWopt	74830	12.8
	Holt	13.0	Holt	70308	10.0	auto_arima	91484	18.2	auto_arima	81852	14.4
	mean	13.7	Snaive	80522	12.1	Holt	99824	19.8	mean	90938	16.6
			mean	81317	12.0	mean	107522	21.6	Holt	103297	17.5
paracetamol	HWm	2.0	auto_arima	66738	2.5	HWm	76775	3.7	HWm	76281	3.5
	lm_ts	2.3	lm_ts	72654	2.9	arima_011	79698	3.9	lm_ts	76512	3.4
	arima_011	2.7	arima_011	72666	2.5	lm_ts	79698	3.9	arima_011	76631	3.6
	HWd	4.7	HWm	74578	3.0	HWd	80192	3.9	arima_011	77117	3.5
	auto_arima	5.3	HWopt	74578	3.0	HWa	87165	4.2	HWa	80889	3.6
	HWa	5.7	HWd	75420	3.1	HWopt	92016	4.4	Snaive	103530	4.5
	stl	7.7	HWa	77072	3.2	stl	94610	4.3	auto_arima	104701	4.4
	Snaive	8.0	stl	101372	4.2	auto_arima	101206	4.0	stl	111168	4.8
	lm_t	10.7	Snaive	133461	5.3	Snaive	104570	4.4	HWopt	126063	5.2
	Damped	11.7	lm_t	181581	7.9	Holt	152244	6.4	lm_t	174072	7.8
	mean	12.3	Damped	187005	8.3	Damped	154889	6.5	mean	192238	8.7
	SES	12.7	mean	191905	8.0	lm_t	155345	6.6	SES	199576	9.0
	Holt	12.7	SES	192650	8.5	SES	181615	7.9	Damped	209967	9.5
			Holt	195945	8.6	mean	181651	7.9	Holt	223112	9.8
ibuprofen	HWd	2.3	HWd	137754	6.6	lm_ts	138870	5.7	arima_011	162462	7.3
	lm_ts	2.7	HWopt	137754	6.6	arima_011	146047	6.3	Snaive	190123	8.4
	arima_011	3.0	lm_ts	138201	6.5	HWd	156500	6.6	HWd	193976	8.8
	Snaive	5.7	HWa	148140	7.1	Snaive	193578	8.4	lm_ts	194956	8.8
	auto_arima	6.3	HWm	149195	6.9	lm_t	199442	7.0	auto_arima	201895	8.9
	lm_t	7.0	arima_011	159570	6.5	Holt	214282	7.4	Holt	206181	8.6
	Holt	7.3	auto_arima	172069	7.6	auto_arima	217292	8.7	lm_t	214022	9.2
	HWa	8.0	stl	179855	7.6	HWm	219424	9.5	HWopt	216721	9.0
	HWm	8.3	lm_t	206090	9.3	HWa	220668	9.6	SES	219345	9.1
	stl	10.3	Holt	212758	10.0	stl	228844	9.9	Damped	219825	9.2
	Damped	11.0	Snaive	216552	9.5	Damped	233576	8.4	HWa	225625	10.0
	SES	11.7	Damped	216785	9.8	HWopt	242711	8.9	HWm	226954	9.9
	mean	14.0	SES	220261	9.4	SES	242711	8.9	stl	233053	10.0
			mean	229193	11.0	mean	278969	10.6	mean	243774	9.9
metamizole sodium	Holt	3.3	lm_ts	14154	4.2	Holt	12548	3.2	Holt	16138	4.2
	lm_ts	3.7	HWd	14458	4.5	HWopt	12548	3.2	arima_011	16150	4.4
	HWd	3.7	HWm	14556	4.3	auto_arima	13262	3.3	lm_t	16156	4.5
	arima_011	4.7	arima_011	14566	3.7	HWd	13730	4.0	lm_ts	16278	4.6
	lm_t	4.7	HWa	14679	4.3	lm_t	13824	3.5	HWd	16625	4.7
	auto_arima	5.7	lm_t	16988	4.9	lm_ts	14336	3.7	HWm	17491	5.0
	HWm	6.7	auto_arima	17067	4.7	Damped	14354	3.7	auto_arima	18167	4.8
	HWa	8.7	Holt	17548	5.2	arima_011	15018	4.0	HWopt	18917	4.8
	Damped	9.0	HWopt	17548	5.2	SES	15440	4.0	Snaive	19227	5.8
	SES	10.7	Damped	18184	5.3	HWa	15808	4.1	Damped	19238	5.4
	Snaive	11.7	SES	18890	5.5	HWm	15982	4.1	HWa	19653	5.3
	stl	12.7	stl	19759	5.5	Snaive	17361	5.4	SES	19658	5.2
	mean	13.7	mean	23684	7.1	stl	20336	5.9	stl	20922	5.7
			Snaive	23959	6.9	mean	28299	8.5	mean	28489	8.4
mefenamic acid	HWm	1.7	lm_ts	6889	3.1	HWd	3921	1.9	HWm	6719	3.5
	HWd	3.0	HWm	6953	3.0	HWm	6252	3.7	arima_011	6788	3.7
	lm_ts	3.7	HWopt	6953	3.0	HWopt	6252	3.7	HWd	7040	3.4
	arima_011	4.3	HWa	7211	3.2	stl	6799	3.7	lm_ts	7143	3.7
	HWa	5.3	HWd	7290	3.1	arima_011	6898	3.9	HWa	8222	4.2
	stl	6.7	arima_011	7392	3.0	lm_ts	6898	3.9	auto_arima	9190	4.4
	auto_arima	7.0	auto_arima	7395	3.1	HWa	7185	4.0	lm_t	11818	6.2
	lm_t	8.3	stl	8943	4.0	auto_arima	7487	4.4	stl	12775	6.5
	Holt	10.0	lm_t	13251	6.2	lm_t	9240	5.0	Holt	15098	7.9
	Damped	10.3	Damped	13486	6.0	Holt	9245	5.3	Damped	15140	8.1
	Snaive	12.3	Holt	13545	6.0	Damped	13788	7.9	HWopt	16480	7.9
	SES	12.7	SES	13721	6.0	Snaive	15686	9.5	Snaive	16501	9.4
	mean	14.0	Snaive	18654	9.7	SES	17592	10.6	SES	18301	9.8
			mean	25892	12.8	mean	37943	25.4	mean	34826	21.5
naproxen	Damped	2.7	AR0113	667	3.8	mean	1050	7.3	Damped	1166	8.3
	SES	4.0	lm_ts	788	5.0	Damped	1133	7.5	SES	1187	8.4
	auto_arima	4.3	arima_011	790	4.3	auto_arima	1225	8.0	auto_arima	1215	8.7
	lm_t	5.3	lm_t	925	5.8	SES	1225	8.0	lm_t	1217	8.2
	mean	5.3	Damped	928	6.4	AR102	1299	8.5	mean	1217	8.7
	lm_ts	6.0	SES	958	6.2	Holt	1408	9.4	lm_ts	1237	8.0
	AR0113	6.3	auto_arima	958	6.2	Snaive	1440	11.5	Snaive	1262	8.8
	AR102	7.3	Holt	966	6.2	lm_t	1467	9.8	AR102	1314	8.8
	Holt	8.0	AR102	974	5.4	AR0113	1585	10.0	AR0113	1410	9.3
	arima_011	8.3	mean	1021	6.3	lm_ts	1597	10.2	Holt	1579	10.5
	Snaive	8.3	Snaive	1298	8.1	arima_011	2517	17.9	arima_011	1642	10.2

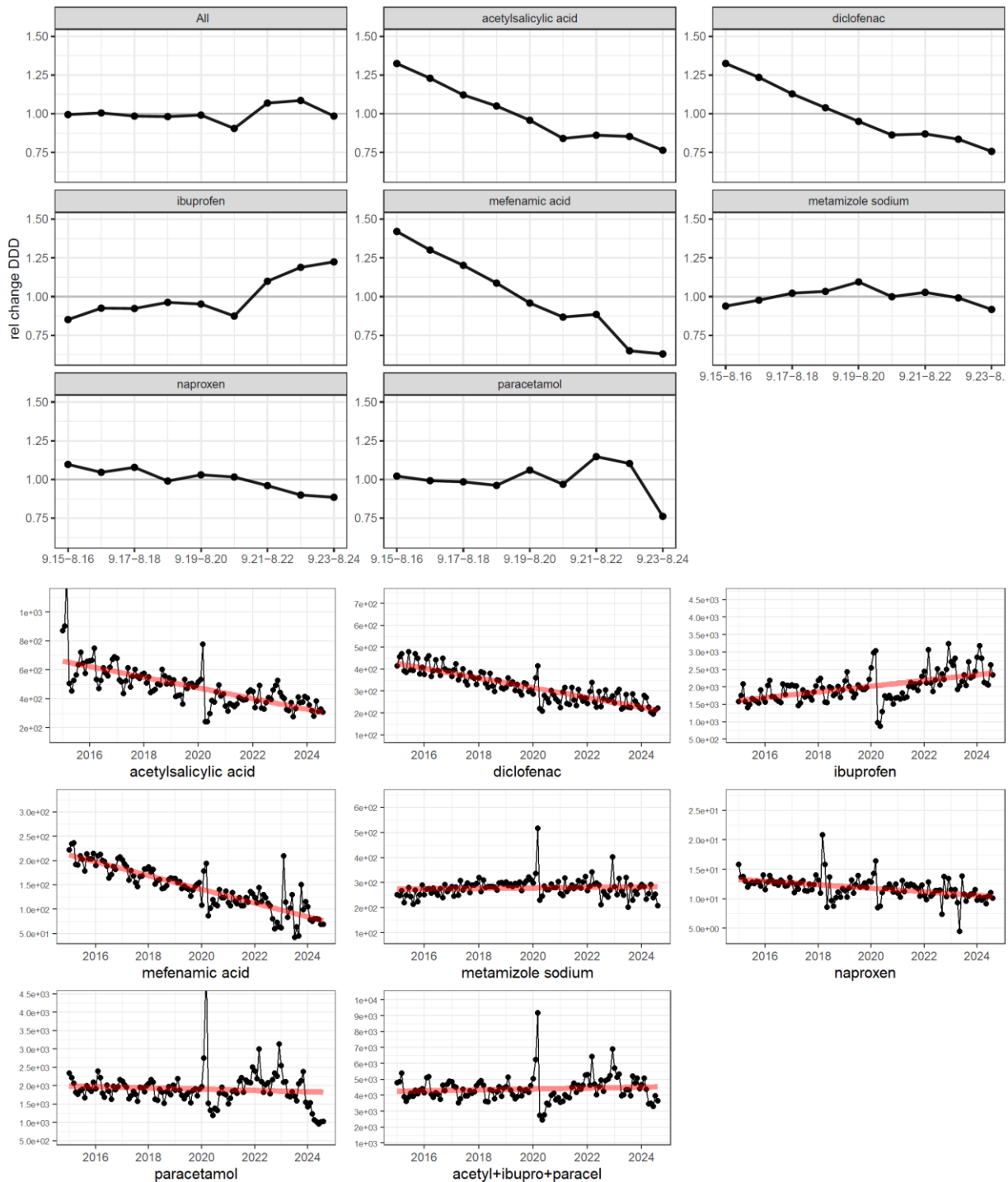
7.5 Vergleich der vorhergesagten Werte mit den beobachteten Werten

Für jeden Wirkstoff wurden die 4 Modelle mit der besten Performance ausgewählt und basierend auf den historischen Daten von 2015 bis 2019 wurden die Werte für Januar 2020 bis August 2022 vorhergesagt. Somit wurden nicht nur die Daten nach der Einführung der erleichterten Abgabe nach Liste B+ von den Trainingsdaten ausgeschlossen, sondern die gesamte Zeitspanne ab Pandemiebeginn.

Es muss erwähnt werden, dass in bestimmten Situationen verschiedene Modelle zu sehr ähnlichen oder sogar exakt gleichen Ergebnissen kommen können. So können beispielsweise bei «auto-regressive integrated moving average»- (ARIMA) Modellen die benötigten Parameter a priori spezifiziert werden. Alternativ gibt es auch automatisierte Verfahren (auto-ARIMA) bei welchen versucht wird, die optimale Parameterkombination während der Modellierung automatisch zu identifizieren. Anders als der Ausdruck «optimale Parameterkombination» suggeriert, weisen automatisierte Zeitreihenmodelle manchmal – aber längst nicht immer – eine bessere Prognoseperformance auf. Die prognostizierten Zeitreihen wurden dann mit ihren Konfidenzbändern (66%, 80% und 95%) visualisiert und mit den beobachteten Werten verglichen.

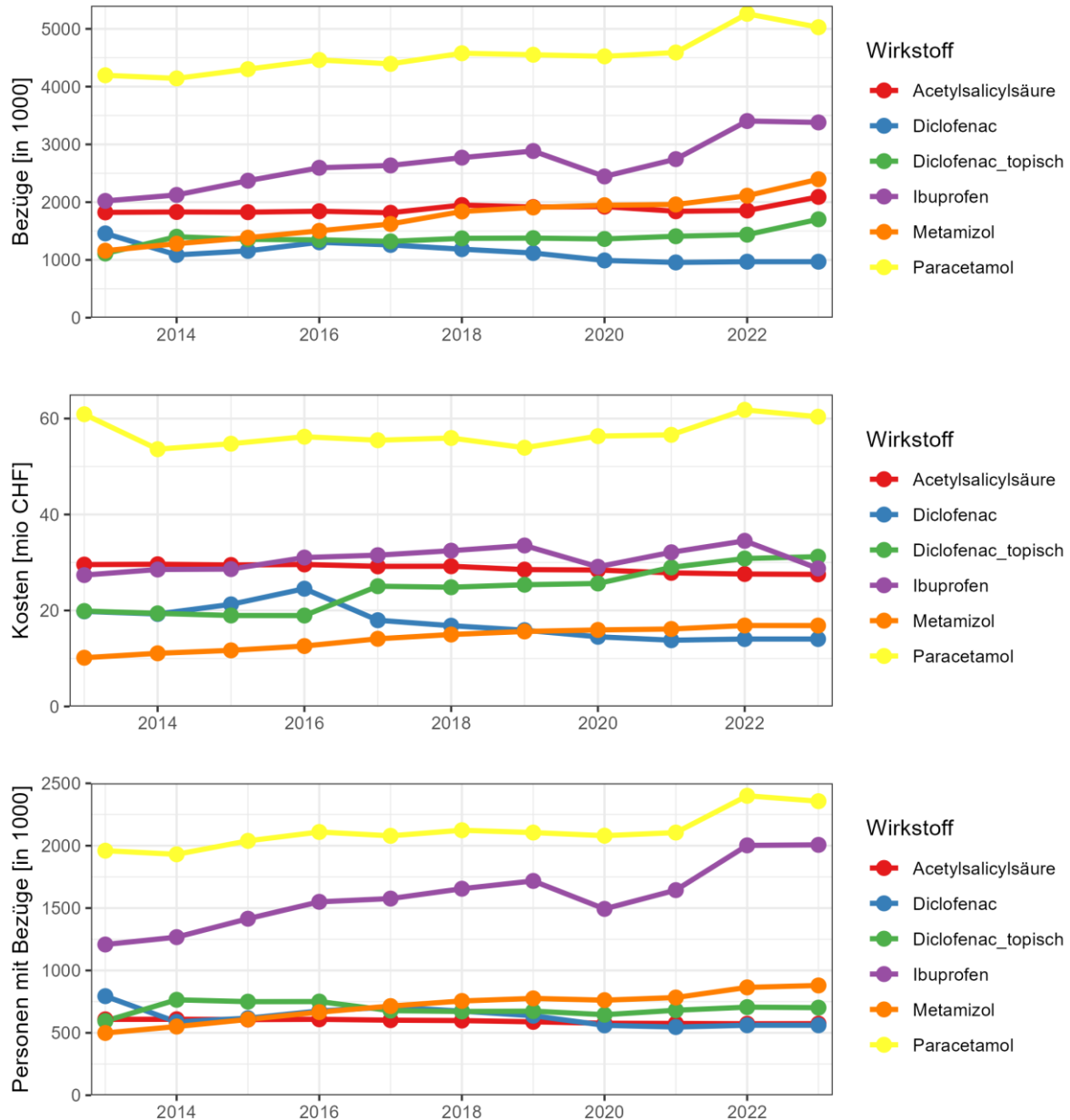
7.6 Anzahl maximaler Tagesdosen aggregiert pro Jahr und pro Monat

Relative Änderung der Sell-in-Daten von Schmerzmitteln stratifiziert nach Wirkstoff (in «defined daily doses», DDD). Oben: aggregiert über 12 Monate (September Vorjahr bis August). Unten: absolute Anzahl DDD pro Monat, die rote Linie stellt die lineare Regressionsgerade dar.



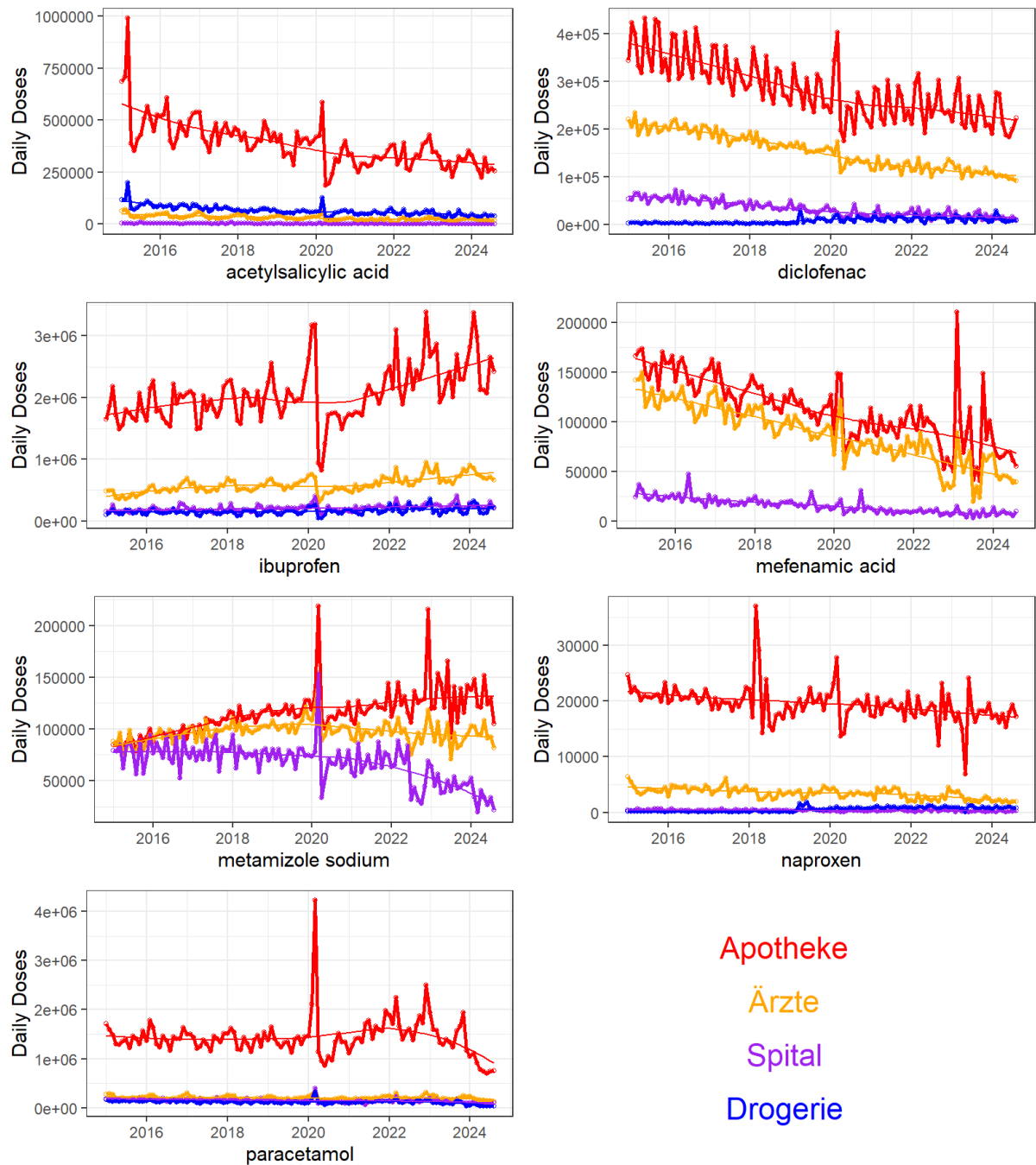
7.7 Bezüge & Kosten der häufigsten Wirkstoffe (Helsana-Hochrechnung)

Bezüge und Kosten der meistbezogenen Wirkstoffe 2013 bis 2023¹². Helsana-Hochrechnung für die gesamte Schweiz. Daten aus den jährlichen Helsana Arzneimittelreporten 2014 bis 2024 extrahiert. Die Jahreszahlen geben das Jahr der Berechnungsperiode an und nicht das Jahr des Reports.



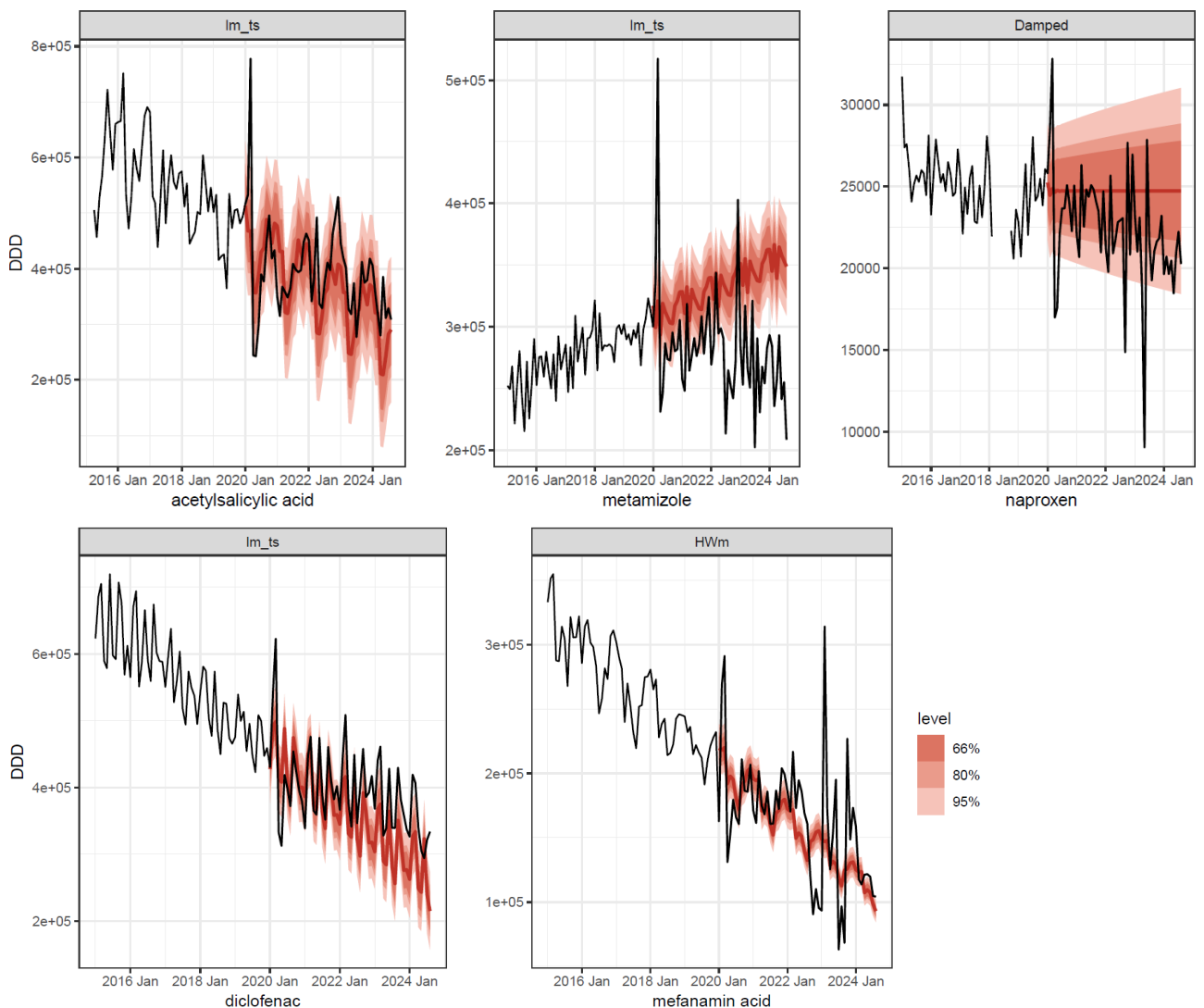
¹² Extrahiert aus <https://www.helsana.ch/de/helsana-gruppe/medien-publikationen/helsana-reports/arzneimittelreport.html>

7.8 Zeitlicher Verlauf der Sell-in-Daten stratifiziert nach Absatzkanal



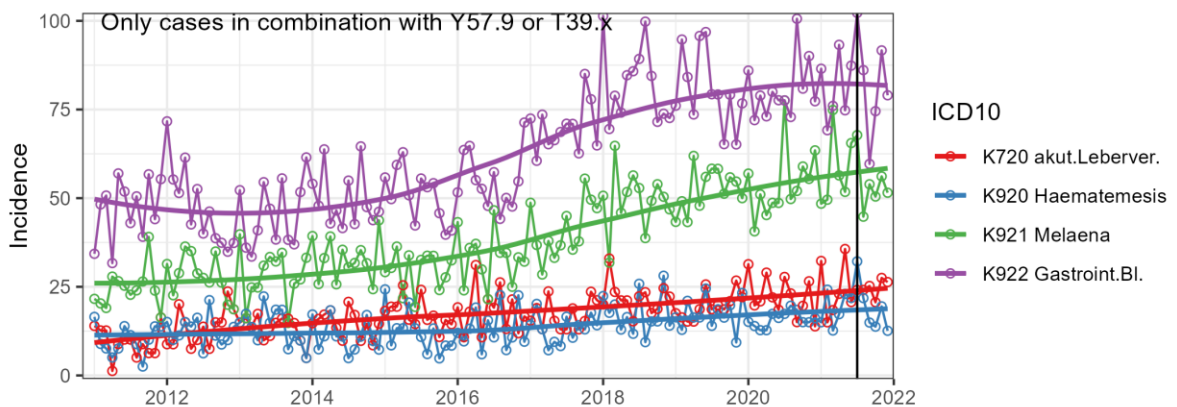
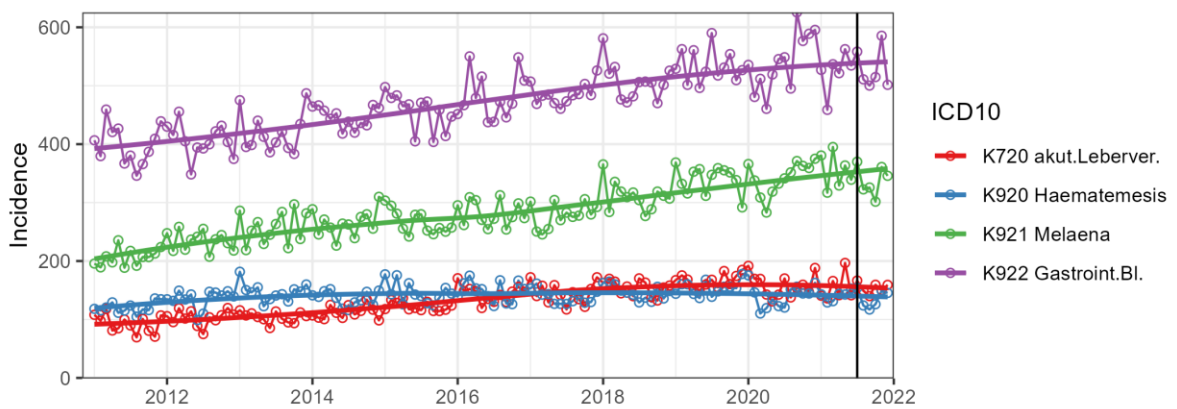
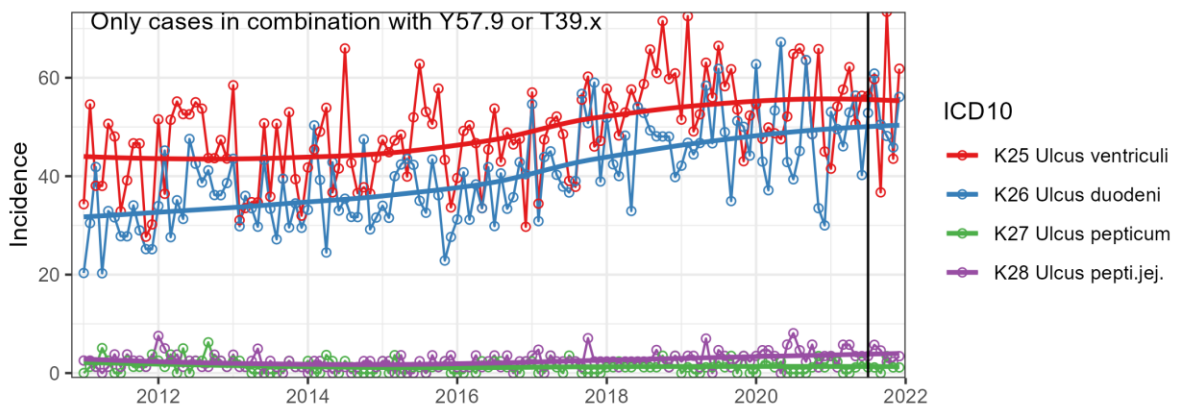
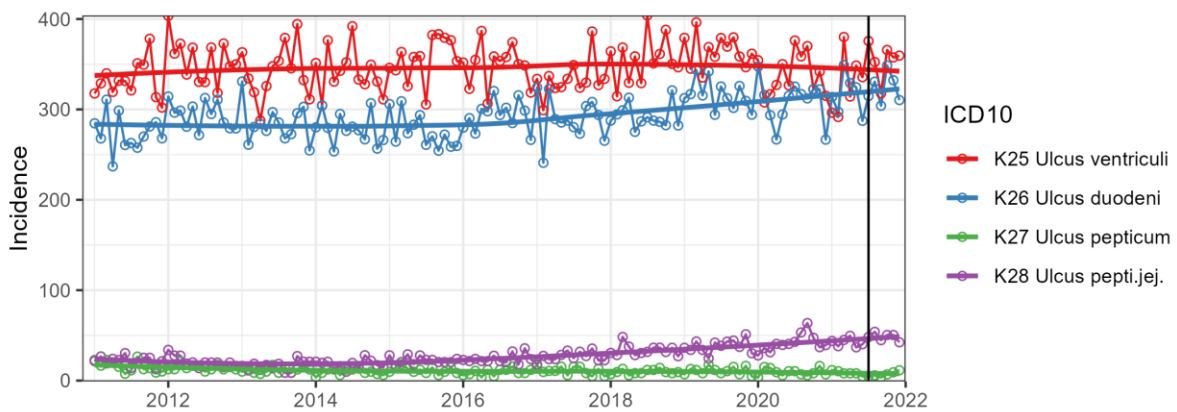
7.9 Vorhersagemodelle der Wirkstoffe mit unauffälliger Entwicklung

Als unauffällig in der Einwicklung der Sell-in-Daten ab Juli 2021 wurden die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure, Metamizol und Naproxen eingestuft. Die beobachteten Werte liegen – mit Ausnahme potenzieller Corona-Peaks – innerhalb des Vertrauensbereich der vorhergesagten Werte und folgen in etwa Ihrem langjährigen Trend. Als potenziell unauffällig wurden die Wirkstoffe Diclofenac und Mefenamin eingestuft. Zwar liegen die Werte ab Juli 2021 teilweise oberhalb der Prognosen (Vorhergesagt wurde eine deutliche Abnahme) aber die Einkaufsmengen sind seit April 2020 stabil oder nehmen ab. Die starken Schwankungen bei Mefenamin und Metamizol 22/23 sind vermutlich auf Lieferengpässe zurückzuführen.

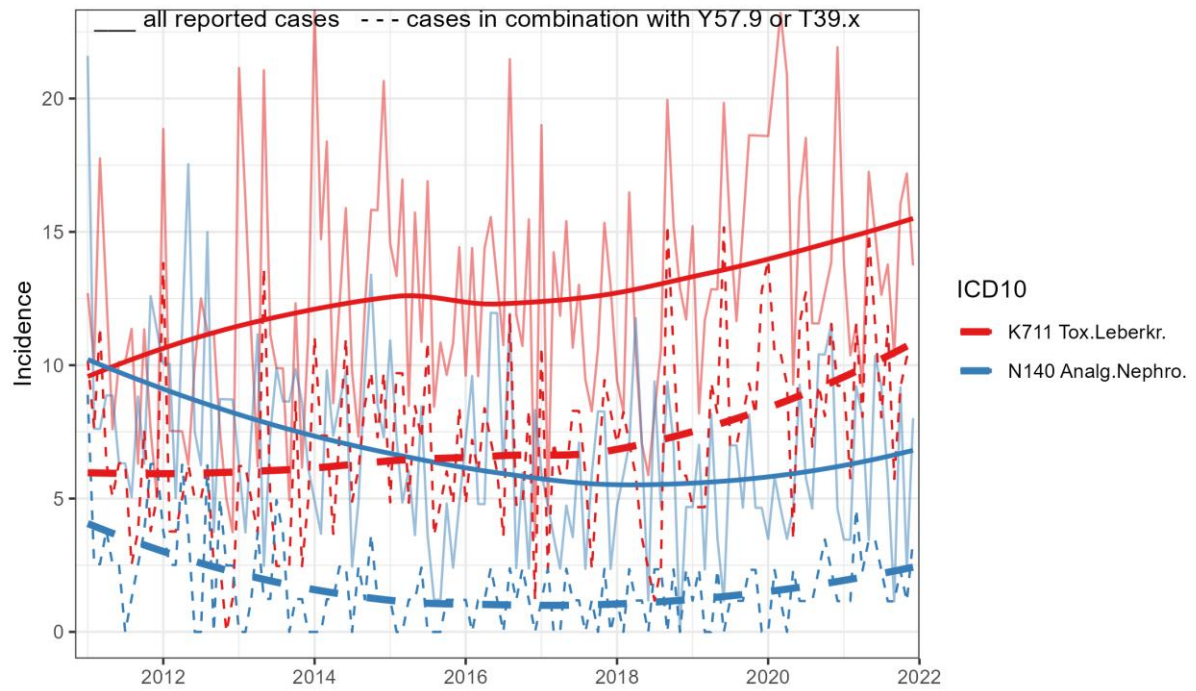


*Prognosemodelle für die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure, Metamizol, Naproxen, Diclofenac und Mefenaminsäure. Die schwarze Linie zeigt die beobachteten Werte, die rote Linie die prognostizierten Werte. Der schattierte Bereich gibt den Vertrauensbereich der Vorhersagen an (66%, 80%, 95%). Dargestellt ist jeweils das Modell mit der besten Vorhersageperformace (Acetylsalicylsäure: *Im_ts*; Metamizol: *Im_ts*; Naproxen: *Damped*; Diclofenac: *Im_ts*; Mefenaminsäure: *HWm*)*

7.10 Inzidenz Ulcus, toxische Lebererkrankung, Analgetika-Nephropathie



Inzidenz in 1Mio. Personenjahren



Inzidenz in 1Mio. Personenjahren

7.11 Relative Häufigkeit von ICD10 Code-Kombinationen

Relative Häufigkeiten wie oft verschiedene Gesundheitszustände in Kombination mit einem Arzneimittel assoziierten Code angegeben wurden (in %). Datengrundlage: Medizinische Statistik der Krankenhäuser 2011 bis 2019.

ICD10	N	Y57.9	T39.0	T39.1	T39.2	T39.3	T39.4	T39.8	T39.9
K25	31032	13.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
K26	25767	13.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
K27	1023	12.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
K28	2218	9.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
K72.0	11402	11.1	0.0	1.4	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
K71.1	1084	46.3	0.0	6.4	0.0	0.5	0.0	0.0	0.4
K92.0	12633	9.4	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
K92.1	24278	13.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
K92.2	41088	12.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
D70.1	42191	31.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
N17	259121	14.5	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
N14.0	613	22.7	0.0	0.3	0.0	0.7	0.0	0.2	0.0