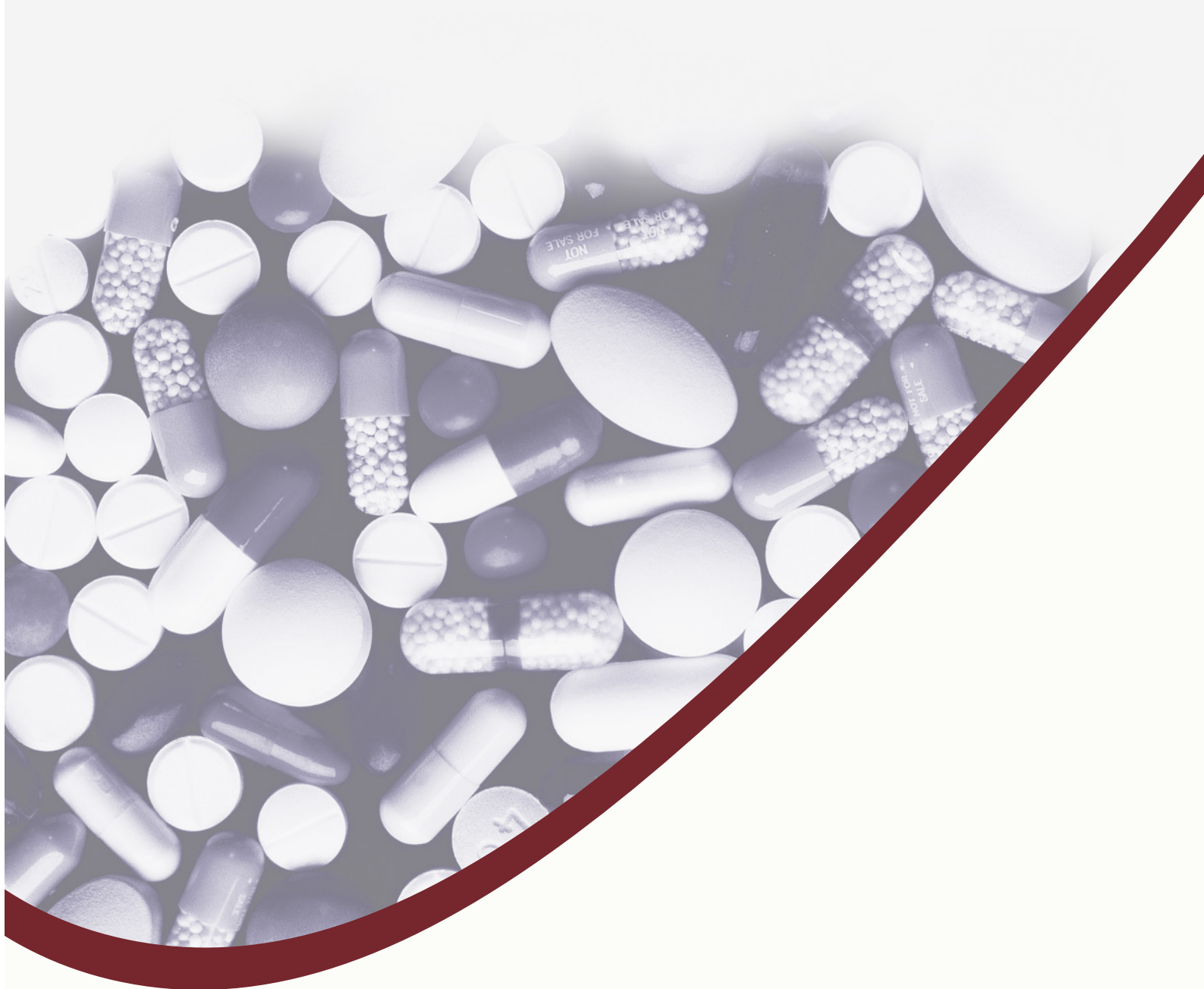


# Verordnungsforum

22



Alles Gute.

**KVBW** 

## **VERORDNUNGSMANAGEMENT IHRE ANSPRECHPARTNER IN DER KVBW**

### **Fragen zum Thema Einzelverordnungen:**

Beate Klaiber	Tel. 07121 / 917-2257
Susanne Maurer	Tel. 0621 / 3379-1700
Angelika Mayer	Tel. 0761 / 884-4230
Christina Schrade	Tel. 07121 / 917-2147
Ute Seene	Tel. 0721 / 5961-1205

Dr. med. Richard Fux	Tel. 07121 / 917-2141
Dr. rer. nat. Petra Häusermann	Tel. 0721 / 5961-1273
Claudia Speier	Tel. 0721 / 5961-1370
Brigitte Strähle	Tel. 0721 / 5961-1275
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp	Tel. 0721 / 5961-1370
Bernhard Vollmer	Tel. 07121 / 917-2137

Sie erreichen uns auch per E-Mail: [arzneimittelberatung@kvbawue.de](mailto:arzneimittelberatung@kvbawue.de)

### **Fragen zum Thema Sprechstundenbedarf:**

Stephanie Brosch	Tel. 07121 / 917-2215
Bettina Kemmler	Tel. 07121 / 917-2210
Elisabeth Kissel	Tel. 0621 / 3379-1613
Petra Liese	Tel. 0621 / 3379-1614
Heidrun Single	Tel. 07121 / 917-2173
Brigitte Weiss	Tel. 0711 / 7875-3247

Sie erreichen uns auch per E-Mail: [sprechstundenbedarf@kvbawue.de](mailto:sprechstundenbedarf@kvbawue.de)

### **Fragen zum Thema Wirtschaftlichkeit:**

Andreas Hoffmann	Tel. 0721 / 5961-1154
Klaas Wegmann	Tel. 0721 / 5961-1210

### **Fragen zu Verordnungsstatistiken:**

Katrin Oswald	Tel. 0711 / 7875-3114
---------------	-----------------------

# VORWORT

Sehr geehrte Damen und Herren,  
liebe Kolleginnen und Kollegen,

herzlichen Dank, dass Sie durch Lesen auch dieses Verordnungsforums dazu beitragen, dass weiterhin eine rationale Verordnung von Arznei- und Heilmitteln unser Tun prägt. Ich weiß, es ist mühsam. Wir wissen aber alle, es ist erfolgreich.

Ausschuss- und Gremien-Sitzungen, insbesondere in Berlin, sind nicht immer spannend. Anders ist das im Heilmittelausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), dem Gremium aus Krankenkassen und Ärzten, das die qualitativen Richtlinien für die Medizin im Lande festlegt. Hier stehen uns stürmische Zeiten ins Haus. Denn der Gesetzgeber hat ein klares Ziel formuliert: „Die Kassenärztliche Bundesvereinigung und der Spitzenverband Bund der Krankenkassen legen erstmals bis zum 30. September 2012 Praxisbesonderheiten für die Verordnung von Heilmitteln fest ...“ Das bedeutet, KV-Lager und Krankenkassen müssen sich bundesweit einigen und gemeinsam festlegen, welche Praxisbesonderheiten sie zukünftig anerkennen; das heißt welche Heilmittelverordnungen in Bezug auf besonders schwere Erkrankungen nicht mehr in die Richtgrößen Eingang finden werden. Der Gesetzgeber hat damit durch das so genannte GKV-Versorgungsstrukturgesetz eine **deutliche Reduktion der Regressbedrohung für Ärzte im Heilmittelbereich eingefordert.**



Die KV Baden-Württemberg hat die 14 verschiedenen Ländervereinbarungen von Praxisbesonderheiten im Heilmittelbereich zu einem Angebot an den Spitzenverband der Krankenkassen zusammengestellt, die vielen Diagnosen zu Diagnosegruppen kondensiert und durch Beibehalten der in Baden-Württemberg bereits bewährten Pseudo-GOPs in Relation zur Diagnosegruppe weiterhin relative Verordnungseinfachheit angestrebt. Pläne für eine deutlich vereinfachende EDV-Lösung in den Praxisverwaltungssystemen wurden seitens der KVBW entwickelt und vorgelegt.

Mit diesen Forderungen gehen die niedergelassenen Ärzte in der Bundesrepublik in die Verhandlung mit den Krankenkassen. Hierbei werden wir strikt darauf achten, dass dem Wunsch des Gesetzgebers, nämlich Vermeidung von Unterversorgung von Kranken durch Regressangst, Rechnung getragen wird. Sonst werden wir uns melden. Und dies lauthals. Die Praxisbesonderheiten werden uns sicherlich noch eine Weile beschäftigen.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Dr. Norbert Metke'. The signature is written in a cursive, flowing style.

Dr. Norbert Metke  
Vorsitzender des Vorstandes

# INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort .....	01
---------------	----

## Teil 1

### Arzneimittel

Verordnung von Augentropfen zur Glaukombehandlung .....	05
Pentalong® ist nicht verordnungsfähig .....	10
Photoallergische Reaktionen nach topischer Anwendung von Ketoprofen (OTC- Präparat) .....	11
Neue Arzneimittel für die orale Antikoagulation .....	12

### Zahlen – Daten – Fakten

Antikoagulanzen .....	18
-----------------------	----

### Aktuelle Informationen

Ein Jahr AMNOG – Auswirkung auf die Versorgung mit Innovationen .....	21
Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen .....	23
Verordnung von TENS-Geräten für Versicherte der AOK BW .....	24
Kontakt bei Fragen: Neue Regelung zum Pharmakotherapie- Beratungsdienst am Universitätsklinikum Tübingen .....	25
Neue MAK Seminare zum Verordnungsmanagement .....	25

### Sprechstundenbedarf

Sprechstundenbedarfsregresse: Piroxicam versus Diclofenac .....	26
Neues aus dem Bereich Sprechstundenbedarf .....	27

### Schutzimpfungen

Änderungen und Ergänzungen der Anlage 2 der Schutzimpfungs-Richtlinie ...	29
Bezug von Impfstoffen für Versicherte der BKK VBU .....	29

### Für Sie gelesen

Nebenwirkungsbedingte Notfallhospitalisationen – wer sind die Hauptverdächtigen? .....	30
---	----

## Teil 2

### **Informationen der KV Baden-Württemberg und der Landesverbände der Krankenkassen in Baden-Württemberg**

Wer sind die Arbeitsgruppen Arzneimittel und Heilmittel? ..... **32**

Protonenpumpeninhibitoren (PPI):

Empfehlungen für die Verordnungspraxis ..... **33**

**Impressum** ..... **36**

Unter der Klammer  
am oberen Seitenrand  
fasst **Teil 1** dieser  
Broschüre Informationen  
der Kassenärztlichen  
Vereinigung Baden-  
Württemberg zusammen.

Über der Klammer  
am unteren Seitenrand  
fasst **Teil 2** Informationen  
der KVBW und der  
Landesverbände der  
Krankenkassen in  
Baden-Württemberg  
nach § 73 Abs. 8 SGB V  
zusammen.

# ARZNEIMITTEL

## Verordnung von Augentropfen zur Glaukombehandlung

Die Verordnung von Glaukomtherapeutika wird für Augenärzte zunehmend zur schwierigen Gratwanderung. Der gesetzliche Anspruch von GKV-Versicherten auf eine ausreichende und zweckmäßige Versorgung muss mit restriktiven wirtschaftlichen

Vorgaben in Einklang gebracht werden. Um eine medizinisch sinnvolle Therapie durchführen zu können und gleichzeitig die Regressgefahr zu minimieren, bitte wir Sie, einige wesentliche Punkte zu beachten.

### Glaukomtherapie und Richtgrößenprüfung

Die Richtgrößenprüfung wird von rechtlich eigenständigen Prüfstellen nach § 106 SGB V durchgeführt. Träger der Prüfstellen ist die Arbeitsgemeinschaft (ARGE) Wirtschaftlichkeitsprüfung, die weder der KVBW noch Krankenkassen gegenüber weisungsbefugt ist. Die Verordnung von Glaukommitteln wurde in den letzten Jahren im Rahmen der Richtgrößenprüfung für die Fachgruppe der Augenärzte nur eingeschränkt als Praxisbesonderheit anerkannt. Nachteile ergaben sich besonders bei Praxen, die fast ausschließlich Prostaglandinanaloga oder nicht zugelassene Mehrfachkombinationen zur Glaukomtherapie einsetzten. Für Fallkosten, die in diesem Bereich gegenüber der Vergleichsgruppe stark er-

höht waren, konnten die betroffenen Ärzte nur selten eine Begründung vortragen, die von den Prüfstellen akzeptiert wurde.

Vor diesem Hintergrund ist die Frühinformation Arzneimittel der KVBW für den einzelnen Arzt ein wichtiges Instrument zur Steuerung der eigenen Verordnungsweise. Für Augenärzte wird unter anderem die Relation der eigenen Verordnungs-kosten für Glaukomarzneimittel je Rezeptpatient und der im gleichen Zeitraum angefallenen Kosten der Vergleichsgruppe ausgewiesen (siehe Tabelle).

05

### Vergleich ausgewählter Indikationsgruppen nach ATC-Systematik

ATC-Indikationsgruppen		Anzahl Packungen	Verordnungsvolumen in Euro	Anzahl Patienten mit Verordnungen (Rezeptpatienten)	Kosten je Rezeptpatient in Euro	Kosten je Rezeptpatient in der Vergleichsgruppe in Euro (altersgruppenengewichtet)	Abweichung in %
<b>S01E</b>	<b>Glaukommittel und Miotika</b>	<b>283</b>	<b>15.215,91</b>	<b>204</b>	<b>74,59</b>	<b>64,78</b>	<b>15,14</b>
S01A	Antiinfektiva	65	912,72	62	14,72	16,84	-12,59
S01C	Antiphlogistika und Antiinfektiva in Kombination	46	628,08	46	13,65	15,97	-14,53
<b>S01B</b>	<b>Antiphlogistika</b>	<b>39</b>	<b>620,14</b>	<b>25</b>	<b>24,81</b>	<b>21,91</b>	<b>13,24</b>
S01G	Dekongestiva und Antiallergika	18	263,01	17	15,47	18,89	-18,10
H02	Corticosteroide zur systemischen Anwendung	2	23,40	1	23,40	32,17	-27,26
S01F	Mydriatika und Zykloplegika	1	12,88	1	12,88	15,65	-17,70

Datenquelle: Frühinformation Beispielarzt, Gruppe Augenärzte

**Bitte beachten:**

Für augenärztliche Praxen, die das Richtgrößenvolumen deutlich überschreiten und gleichzeitig überdurchschnittliche Verordnungskosten je Rezeptpatient in der Glaukomtherapie aufweisen, besteht ein erhöhtes Regressrisiko!

**Wirkstoffauswahl**

Zur Glaukombehandlung stehen verschiedene Wirkstoffe zur Auswahl, die sich sowohl in den zugrunde liegenden Wirkprinzipien als auch unter Kostenaspekten unterscheiden. Die Entscheidung darüber, welches Arzneimittel im Einzelfall zur Anwendung kommt, sollte primär unter medizinischen, aber auch unter wirtschaftlichen Kriterien erfolgen. Begleiterkrankungen, Kontraindikationen, eventuell auftretende lokale oder systemische Nebenwirkungen und die Compliance des Patienten müssen hierbei genauso berücksichtigt werden wie die für verschiedene Wirkstoffe anfallenden Therapiekosten. Neben den zur Verfügung stehenden modernen Prostaglandinanaloga müssen deshalb prinzipiell auch bewährte kostengünstigere Behandlungsoptionen in die individuelle Therapieentscheidung mit einbezogen werden.

Ist eine Monotherapie nicht erfolgreich, kann eine Kombinationstherapie in Betracht gezogen werden. Hierzu sollte – sofern verfügbar – eine Fixkombination mit zwei Wirkstoffen bevorzugt werden. Da heute nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen für eine Glaukomerkrankung zur Verfügung stehen, die auch bei multimorbiden Patienten zum Einsatz kommen können, ist die früher übliche Mehrfachkombination von Glaukomaugentropfen nicht mehr zeitgemäß. Dementsprechend empfehlen auch die Handlungsrichtlinien der European Glaucoma Society (EGS) [1], operative Therapieverfahren in Erwägung zu ziehen, falls mehr als zwei lokale Medikamente für die Kontrolle der Erkrankung erforderlich werden. Es sollte daran gedacht werden, dass sich sowohl lokale als auch systemische Nebenwirkungen der eingesetzten Wirkstoffe addieren können.

**Wirkstoffe zur Glaukombehandlung****Cholinergika**

Wirkstoff	Beispiel Arzneimittel
Pilocarpin	Pilomann <sup>®</sup> , Spersacarpin <sup>®</sup>

**Betarezeptorenblocker**

Wirkstoff	Beispiel Arzneimittel
Timolol	Tim-Ophtal <sup>®</sup> , Dispatim <sup>®</sup> , Timolol-Generika
Metipranolol	Betamann <sup>®</sup>
Levobunolol	Vistagan <sup>®</sup>
Betaxolol	Betoptima <sup>®</sup>
Carteolol	Arteoptic <sup>®</sup>



**Alpha-Sympathomimetika**

Wirkstoff	Beispiel Arzneimittel
Clonidin	Clonid-Ophthal <sup>®</sup> , Isoglaucan <sup>®</sup>
Brimonidin	Alphagan <sup>®</sup> , Brimonidin-Generika

**Carboanhydrasehemmer**

Wirkstoff	Beispiel Arzneimittel
Brinzolamid	Azopt <sup>®</sup>
Dorzolamid	Trusopt <sup>®</sup> , Dorzolamid-Generika
Acetazolamid (systemisch)	Glaupax <sup>®</sup> , Diamox <sup>®</sup>

**Prostaglandinderivate**

Wirkstoff	Beispiel Arzneimittel
Latanoprost	Xalatan <sup>®</sup> , Latanoprost-Generika
Travoprost	Travatan <sup>®</sup>
Bimatoprost	Lumigan <sup>®</sup>
Tafloprost	Taflotan <sup>®</sup>

**Wirkstoffkombinationen**

Wirkstoffkombination	Beispiel Arzneimittel
Brimonidin + Timolol	Combigan <sup>®</sup>
Pilocarpin + Metipranolol	Normoglaucan <sup>®</sup>
Pilocarpin + Timolol	Fotil <sup>®</sup>
Dorzolamid + Timolol	Cosopt <sup>®</sup> , Dorzolamid + Timolol-Generika
Brinzolamid + Timolol	Azarga <sup>®</sup>
Latanoprost + Timolol	Xalacom <sup>®</sup> , Latanoprost + Timolol-Generika
Travoprost + Timolol	Duotrav <sup>®</sup>
Bimatoprost + Timolol	Ganfort <sup>®</sup>

## Verordnungsmengen

Der KVBW liegen viele Beschwerden von Patienten und Krankenkassen wegen nicht ausreichender Verordnungsmengen von Glaukomaugentropfen vor. Welche Verordnungsmengen gerechtfertigt sind, muss im Einzelfall ermittelt werden. Der für einen Patienten zu verordnende Augentropfenbedarf kann anhand der gemäß Fachinformation erforderlichen Dosierung und der Entnahmemenge des Behältnisses (plus ein Zuschlag für ungenaues Tropfen) ermittelt werden. In der Fachinformation finden sich darüber hinaus Angaben, wie lange ein geöffnetes Behältnis verwendet werden darf. Werden Arzneimittel, für die eine Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen besteht, gemäß Fachinformation dosiert, sind die medizinisch notwendigen Mengen auf Muster 16 zu

verordnen. Die Ausstellung eines Privatrezeptes für Teilmengen ist in diesem Fall nicht zulässig. Zu beachten ist hierbei, dass nicht bei allen Glaukomaugentropfen eine N3-Packung grundsätzlich für drei Monate ausreicht!

Die Anwendung einer arzneimittelrechtlich nicht zugelassenen höheren Dosierung stellt einen Off-Label-Use dar und fällt nicht unter die Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen. Eine sinnvolle medizinische Begründung für eine solche Behandlungsweise steht aufgrund der Datenlage meistens nicht zur Verfügung. Höhere Behandlungskosten stehen hier einem fraglichen Nutzen gegenüber.

## Verordnung von Augentropfen als Einzeldosen

Patienten, die unter einer Unverträglichkeit von Konservierungstoffen leiden, erhalten in aller Regel Glaukomaugentropfen, die als unkonservierte Einzeldosen verfügbar sind. Auch in diesen Fällen besteht ein Anspruch von gesetzlich Krankenversicherten auf eine ausreichende Versorgung.

Gemäß der Zulassung dieser Arzneimittel ist ein Behältnis nur zur einmaligen Anwendung bestimmt, wobei im Regelfall die Entnahmemenge für die Behandlung beider Augen reicht. Unverbrauchte Reste geöffneter Behältnisse müssen nach der An-

wendung vernichtet werden, da ansonsten ein erhöhtes Infektionsrisiko aufgrund bakterieller Kontamination der unkonservierten Lösung besteht. Die medizinisch notwendige Anzahl an Einzeldosen ist hier ebenfalls auf Muster 16 zu verordnen. Nicht zulässig ist es, Patienten aufzufordern, ein Einzeldosisbehältnis zur mehrfachen Anwendung einzusetzen. Hier ist es ebenfalls nicht möglich, Teilmengen der bei Einsatz gemäß der Fachinformation benötigten Augentropfenmengen auf Privatrezept zu verordnen.

## Mehrbedarf an Augentropfen

Aus verschiedenen Gründen kann es dazu kommen, dass Patienten einen deutlich höheren Bedarf an Augentropfen zur Glaukombehandlung haben als nach der oben genannten Berechnung ermittelt wurde. Hier empfiehlt es sich, den Ursachen für diesen Mehrbedarf nachzugehen.

- Viele Patienten sind mit der richtigen Anwendung von Augentropfen überfordert. Dadurch ergeben sich nicht nur erhöhte Verbrauchsmengen. Durch eine falsche Tropftechnik kann es auch zu einer Unter- oder Überdosierung kommen. Eine unzureichende Wirkung oder ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen können die Folge sein. In der Praxis sollte deshalb grundsätzlich die richtige Anwendung des verordneten Glaukommedikamentes mit den Patienten eingeübt werden.
- Auch der Einsatz einer Tropfhilfe kann die Anwendung von Augentropfen erleichtern. Tropfhilfen können vom Patienten in der Apotheke erworben werden. Einzelne Hersteller von Glaukomaugentropfen bieten speziell auf ihre Präparate abgestimmte Varianten an.
- Untersuchungen zeigen, dass die Compliance der Patienten abnimmt, sobald mehrere verschiedene Präparate nacheinander ins Auge getropft werden müssen. Häufig wird hier der eigentlich erforderliche zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Anwendungen nicht eingehalten. Aufgrund des sogenannten „Wash-out-Effektes“ wird das zuerst eingesetzte durch das nachfolgende Präparat aus dem Auge gespült, was den Erfolg der Glaukomtherapie beeinträchtigen kann.

- Bei Patienten, die aufgrund körperlicher oder geistiger Defizite nicht in der Lage sind, Augentropfen richtig anzuwenden, sollte geprüft werden, ob im häuslichen Umfeld Angehörige oder andere Personen die Applikation übernehmen können. Ist dies nicht möglich und leidet der Patient an erheblichen körperlichen oder geistigen Einschränkungen, kann eine Verordnung von häuslicher Krankenpflege gemäß der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [2] in Erwägung gezogen werden.

### Literatur:

- [1] *European Glaucoma Society: Terminologie und Handlungsrichtlinie für die Glaukome*, 3. Auflage, [www.eugs.org](http://www.eugs.org)
- [2] *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von häuslicher Krankenpflege (Häusliche Krankenpflege-Richtlinie)*

## Pentalong® ist nicht verordnungsfähig

Pentalong® (Wirkstoff: Pentaerithryltetranitrat) ist nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig. Dies hat die KBV in einer kürzlichen Stellungnahme bestätigt. Der Grund liegt darin, dass Pentalong® keine reguläre Zulassung durch das BfArM besitzt, sondern ein fiktiv zugelassenes Präparat ist.

Präparate mit fiktiver Zulassung sind Arzneimittel, die sich vor 1976 im Verkehr befanden und aufgrund damaliger arzneimittelrechtlicher Bestimmungen lediglich formell registriert wurden. Nach den Vorgaben des Arzneimittelgesetzes (AMG) von 1976 erlosch diese fiktive Zulassung im Jahr 1990. Bis 2005 sollte eine Nachzulassung beantragt werden mit dem Ziel, die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Präparates nachzuweisen.

Der Hersteller von Pentalong® hat zwar die Nachzulassung beantragt. Das BfArM als Zulassungsbehörde hat dieser Nachzulassung jedoch nicht stattgegeben. Aufgrund der aufschiebenden Wirkung eines laufenden Klageverfahrens gilt Pentalong® bis zum Zeitpunkt der gerichtlichen Entscheidung weiterhin nur als fiktiv zugelassen, obwohl es verkehrsfähig ist.

Nach höchstrichterlicher Rechtsprechung (BSG-Urteil vom 27.09.2005; Az.: B 1 KR 6/04 R) sind gesetzliche Krankenkassen nicht verpflichtet, die Kosten für fiktiv zugelassene Präparate zu übernehmen. Einzelne Kassen stellen aufgrund dieser Entscheidung des BSG seit kurzem entsprechende Regressanträge, wenn Pentalong® bei Angina pectoris zu Lasten der GKV verordnet wird. Diese Vorgehensweise basiert somit **nicht** auf einer Vorgabe der Arzneimittel-Richtlinie. Es handelt sich auch **nicht** um eine Off-Label-Problematik.

### Allgemeine Informationen zu fiktiv zugelassenen Präparaten

Die Diskussion um fiktiv zugelassene Präparate ist erst Ende letzten Jahres aufgekommen. Bitte beachten Sie, dass in Ihrer Verordnungssoftware keinerlei Informationen zur Verordnungseinschränkung bei fiktiv zugelassenen Arzneimitteln hinterlegt sind. Auf der letzten (oder vorletzten) Seite der Fachinformation eines Arzneimittels ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)) ist eine fiktive Zulassung am Fehlen der Zulassungsnummer ersichtlich. Jedoch ist diese Recherchemöglichkeit bei Fachinformationen, die nicht über das offizielle Portal ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)) abrufbar sind, deutlich eingeschränkt.

Eine fiktive Zulassung gilt immer nur für das namentlich benannte Präparat eines bestimmten Herstellers. Gleichlautende Präparate mit anderen Dosisstärken oder Darreichungsformen müssen nicht notwendigerweise auch einen fiktiven Zulassungsstatus besitzen.

In Zweifelsfällen wenden Sie sich bitte an die zuständigen Ansprechpartner der KVBW. Nach Abstimmung mit den Krankenkassen werden wir Ihnen zeitnah weitere Informationen über fiktiv zugelassene Medikamente auf unserer Homepage zur Verfügung stellen.

#### Fazit

Pentalong® ist aufgrund einer fiktiven Zulassung nicht verordnungsfähig zu Lasten der GKV.

## Photoallergische Reaktionen nach topischer Anwendung von Ketoprofen (OTC-Präparat)

Ketoprofen ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum, NSAR, das wie alle NSAR analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch durch Hemmung der Cyclooxygenase wirkt. Zur topischen Anwendung werden ketoprofenhaltige Arzneimittel zur externen Behandlung von schmerzhaften Schwellungen und Entzündungen der gelenknahen Weichteile, insbesondere im Bereich der Schulter und des Ellenbogens, sowie bei Sport- und Unfallverletzungen eingesetzt [1]. In Deutschland sind neben Ketoprofen auch andere NSAR wie Diclofenac, Piroxicam, Indometacin und Salicylsäure zur topischen Anwendung zugelassen.

Photoallergische Reaktionen zählen zu den Photosensitivitätsreaktionen. Sie treten an denjenigen Hautbereichen auf, die nach einem Kontakt mit dem Photoallergen dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Es kann aber auch zu Streureaktionen an nicht behandelten Hautbereichen kommen.

Photoallergische Reaktionen nach topischer Anwendung wurden in einzelnen Fällen auch für die Wirkstoffe Diclofenac und Piroxicam gefunden, jedoch für Ketoprofen überproportional häufig. Innerhalb der EU wurden regionale Unterschiede beobachtet, wobei mehr als drei Viertel der Fälle aus Frankreich, Italien, Spanien und Polen berichtet wurden, was wahrscheinlich auf unterschiedlichen Anwendungshäufigkeiten beruht. Die Symptome traten meistens ein bis zwei Wochen nach externer Anwendung von Ketoprofen auf, wobei bis zu 50 Prozent schwere Symptome aufwiesen und bis zu einem Drittel der Patienten an einer anhaltenden Photosensitivität von bis zu einem Jahr litten [3].

Die Europäische Arzneimittelbehörde EMA hat daher im Jahr 2010 besondere Sicherheitsmaßnahmen empfohlen, die in einem Rote-Hand-Brief an die Fachkreise weitergegeben wurden [2]. Die Ärztezeitung informierte hierüber zuletzt am 19. Dezember 2011 mit folgenden Empfehlungen [4].

- Kontraindikationen sollen streng befolgt werden: keine Anwendung bei Überempfindlichkeit gegen Ketoprofen, andere nichtsteroidale Antiphlogistika oder einen der sonstigen Bestandteile des Gels; keine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Auftragung auf offene Verletzungen, Entzündungen oder Infektionen der Haut sowie auf Ekzeme oder auf Schleimhäute vermeiden.
- Patienten sollen vor topischer Anwendung von Ketoprofen auf Vorsichtsmaßnahmen und die Möglichkeit der Photosensibilisierung hingewiesen werden.

Gleichzeitig kam die EMA jedoch zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Profil trotz dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen positiv bleibt.

### Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Ketoprofenhaltige Arzneimittel zur externen Anwendung sind apothekenpflichtig. Nach der OTC-Ausnahmeliste existiert keine Ausnahmeindikation für diesen Wirkstoff, so dass er nicht verordnungsfähig ist. Für Kinder und Jugendliche sind diese Präparate gemäß Fachinformationen kontraindiziert, so dass auch hier eine Verordnung nicht möglich ist.

#### Literatur:

- [1] Fachinformation Phardol® Ketoprofen Schmerzgel, Stand April 2011  
 [2] Rote-Hand-Brief 5.8.2010  
 [3] Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1.3.2011  
 [4] Ärztezeitung 19.12.2011

## Neue Arzneimittel für die orale Antikoagulation

**Prof. Dr. med. Klaus Mörike**

Jüngst sind mehrere neue orale Antikoagulanzen zugelassen worden. Dabei handelt es sich um Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®). Weitere wie Edoxaban können bald hinzukommen. In diesem Beitrag wird der gegenwärtige Stellenwert dieser neuen Antikoagulanzen dargestellt. Für die Einzelheiten der Anwendung wird auf die jeweiligen Fachinformationen verwiesen.

Die derzeit zugelassenen Anwendungsgebiete der neuen oralen Antikoagulanzen sind in folgender Tabelle zusammengefasst. Gegenwärtig fokussiert sich das Interesse auf zwei Anwendungsbereiche: zum einen die Thromboembolieprophylaxe bei Hüft- oder Kniegelenksoperationen, also Eingriffe mit dem höchsten Thromboembolierisiko, und zum anderen die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern.

	<b>Dabigatran (Pradaxa®)</b>	<b>Rivaroxaban (Xarelto®)</b>	<b>Apixaban (Eliquis®)</b>
Primärprävention von venösen Thromboembolien nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz	X	X	X
Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern	X	X	
Behandlung manifester tiefer Venenthrombosen		X	
Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien nach akuten tiefen Venenthrombosen		X	

*Derzeit zugelassene Anwendungsgebiete (X) der neuen oralen Antikoagulanzen bei Erwachsenen (Stand 24.01.2012) nach den Fachinformationen (Einzelheiten siehe dort)*

### Postoperative Thromboembolieprophylaxe

Die Empfehlungen des American College of Chest Physicians aus dem Jahr 2008 sehen für Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkserersatzoperation unterziehen, zur Thromboembolieprophylaxe entweder ein niedermolekulares Heparin (NMH), Fondaparinux oder einen Vitamin-K-Antagonisten (VKA, Ziel-INR 2,5 mit einem Bereich von 2,0 bis 3,0) vor. Für Patienten, die sich der chirurgischen Behandlung einer Hüftgelenksfraktur unterziehen, wird die routinemäßige Gabe von entweder einem NMH, Fondaparinux, einem VKA (Ziel-INR 2,5 mit einem Bereich von 2,0 bis 3,0) oder unfraktioniertem Heparin empfohlen [1].

Heparine, ob NMH oder unfraktioniert, müssen parenteral gegeben werden. Sie sind mit dem Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie behaftet, welches regelmäßige Kontrollen des Blutbildes erfordert. Diese Nachteile bilden im Wesentlichen den Bedarf für neue Antithrombotika. Darüber hinaus ist – vor allem aufgrund des Anwendungskomforts – eine orale Gabe wünschenswert.

VKA, also Phenprocoumon (Marcumar® und andere), Warfarin und Acenocoumarol sind oral anwendbar. Ihre Nachteile sind der verzögerte Wirkungsbeginn und der unterschiedliche Dosisbedarf.

Dieser hängt von verschiedenen Faktoren ab. So wird die Dosis-Wirkungsbeziehung durch diätetische Faktoren (Vitamin-K-Zufuhr in der Nahrung), Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, genetische Faktoren (insbesondere Polymorphismen des arzneimittelabbauenden Enzyms CYP2C9 und des für die Wirkung relevanten Enzyms VKOR) und andere Faktoren moduliert. Diese zahlreichen Einflüsse erlangen Bedeutung durch das enge therapeutische Fenster der VKA. Das bedeutet, dass nur ein geringer Abstand zwischen unzureichender Wirkung (mit erhöhtem Thromboembolie-Risiko) und zu starker Wirkung (mit erhöhtem Blutungsrisiko) besteht. Aus dieser Konstellation ergibt sich die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen der Gerinnung (INR), um die individuell und aktuell richtige Dosis zu finden.

Nachfolgend werden die neuen oralen Antikoagulanzen, die für die postoperative Thromboembolieprophylaxe zugelassen sind, kurz beschrieben. Eine Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten aus den Studien schließt sich danach an.

### **Dabigatran**

Dabigatranetexilat ist ein oral anwendbares Pro-Drug und wird im Plasma und in der Leber in Dabigatran umgewandelt. Dabigatran ist ein direkter Thrombininhibitor. In vier Phase-III-Studien (RENOVATE I und II, RE-MODEL und RE-MOBILIZE) wurde bei Patienten mit Kniegelenks- oder Hüftgelenkersatzoperation Dabigatran (150 oder 220 mg einmal täglich, beginnend mit der halben Dosis 1-4 Stunden nach der Operation) mit dem NMH Enoxaparin (30 mg s.c. zweimal täglich oder 40 mg s.c. einmal täglich, beginnend am Abend vor der Operation) verglichen [2].

Besondere Bedeutung kommt der Nierenfunktion zu. Denn Dabigatran wird überwiegend (85 Prozent) renal eliminiert. Bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) ist eine Behandlung mit Dabigatran

kontraindiziert. Zur Vorsicht und zum Vorgehen bei weniger schwerer Niereninsuffizienz, auch unter Berücksichtigung etwaiger Komedikation (wie Amiodaron, Chinidin oder Verapamil), gibt die Fachinformation genaue Informationen. Weitere Ausführungen enthält der Abschnitt unten bei Vorhofflimmern.

Patienten mit Erhöhung der Leberenzym-Werte über das Zweifache des oberen Grenzwertes des Normbereichs waren von den relevanten klinischen Studien ausgeschlossen, so dass keine ausreichenden Daten vorliegen. Die Anwendung von Dabigatran bei dieser Patientengruppe wird daher nicht empfohlen.

Dabigatran wird nicht durch Enzyme des Cytochrom-P450-Systems metabolisiert, ist aber ein Substrat des Transportproteins P-Glycoprotein (P-gp). Interaktionen durch P-gp-Hemmer, beispielsweise Amiodaron, Azol-Antimykotika, Clarithromycin, HIV-Proteaseinhibitoren oder Verapamil, erfordern entweder Kontraindikationen oder Dosisreduktionen bei Dabigatran (Einzelheiten siehe Fachinformation). P-gp-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskrautextrakt (*Hypericum perforatum*) können die Bioverfügbarkeit von Dabigatran reduzieren und damit die Wirkung gefährden. Die gleichzeitige Anwendung mit Dabigatran sollte daher vermieden werden.

### **Rivaroxaban**

Rivaroxaban ist ein direkter Inhibitor von Faktor Xa. Rivaroxaban (10 mg einmal täglich oral, die erste Gabe sollte 6 bis 10 Stunden nach der Operation erfolgen, nachdem die Hämostase eingesetzt hat) wurde in vier Phase-III-Studien (RECORD 1 bis 4) bei Patienten mit Kniegelenks- oder Hüftgelenkersatzoperation mit Enoxaparin (40 mg s.c. einmal täglich) verglichen [2].

Rivaroxaban wird zu 66 Prozent renal eliminiert. Zur Vorsicht wird geraten bei niereninsuffizienten

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance nahe bei 30 ml/min, insbesondere wenn sie gleichzeitig einen Inhibitor von CYP3A4 oder P-gp erhalten. Kontraindiziert ist Rivaroxaban bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <15 ml/min) [2].

An der Elimination von Rivaroxaban ist der Metabolismus über Enzyme des Cytochrom-P-450-(CYP-)Systems beteiligt. Auch Rivaroxaban ist ein Substrat von P-Glycoprotein (P-gp). Die gleichzeitige Verwendung von Substanzen, die sowohl CYP3A4 als auch P-gp hemmen und damit die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen erhöhen, ist kontraindiziert. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Induktoren wie Phenytoin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskrautextrakt. Vorsicht ist auch angezeigt beim Gebrauch von nichtsteroidalen Antiphlogistika, Statinen oder Opioiden [2].

### **Apixaban**

Apixaban ist ein direkter Inhibitor von Faktor Xa. Apixaban (2,5 mg zweimal täglich oral, die erste Gabe sollte 12 bis 24 Stunden nach der Operation erfolgen) wurde in drei Phase-III-Studien (ADVANCE 1 bis 3) bei Patienten mit Kniegelenks- oder Hüftgelenksersatzoperation mit Enoxaparin (40 mg s.c. einmal täglich) verglichen [2].

Die Elimination von Apixaban erfolgt überwiegend biliär/fäkal. Der Metabolismus ist über Enzyme des CYP-Systems beteiligt. Eine Akkumulation bei Niereninsuffizienz ist weniger wahrscheinlich. Daten sind nicht verfügbar. Begrenzte klinische Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentration von Apixaban bei dieser Patientenpopulation erhöht ist. Daher sollte Apixaban bei diesen Patienten nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <15 ml/min oder für Patienten unter Dialyse wird Apixaban nicht empfohlen.

### **Zusammenfassung und Kommentar**

Die meisten Daten aus klinischen Studien für die neuen oralen Antikoagulanzen in der postoperativen Thromboseprophylaxe haben für venografische Endpunkte eine gleichwertige oder überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu NMH gezeigt. Blutungskomplikationen wurden gleich häufig wie oder häufiger als bei NMH beobachtet. Andere potenzielle Komplikationen wie Leberenzym erhöhungen wurden vereinzelt berichtet. Um die Existenz etwaiger Rebound-Effekte kardiovaskulärer Art nach Absetzen der neuen Wirkstoffe schlüssig zu widerlegen, bedarf es weiterer Studien.

Bei allen drei neu zugelassenen oralen Antikoagulanzen gibt es wichtige Faktoren, die in Bezug auf Kontraindikationen oder Dosierungsanpassungen zu beachten sind, spezifisch für den jeweiligen Wirkstoff. Diese Faktoren betreffen insbesondere die Nierenfunktion oder Interaktionen mit etwaiger Komedikation. Insgesamt wird noch zu etablieren sein, ob die neuen oralen Antikoagulanzen bessere Alternativen für die gegenwärtige Standardpraxis darstellen werden [2].



## Vorhofflimmern

An der Wirksamkeit der VKA in der Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern besteht aufgrund mehrerer großer randomisierter Studien, die Anfang der 1990er Jahre publiziert wurden, kein Zweifel. Nachteile, die die Akzeptanz der VKA-Behandlung beeinträchtigen, wurden oben erwähnt.

Unter den neuen oralen Antikoagulanzen sind in Deutschland für diese Indikation derzeit Dabigatran und Rivaroxaban zugelassen. Den gegenwärtigen Erkenntnisstand fassen eine Reihe von aktuellen Arbeiten [3, 4, 5], insbesondere aus kardiologischer [6] oder neurologischer [7] Sicht, zusammen. Klinisch-pharmakologische Eigenschaften (insbesondere Interaktionen und die Bedeutung der Nierenfunktion) der einzelnen neuen Antikoagulanzen sind oben beschrieben.

### Dabigatran

Die im Jahr 2009 publizierte RE-LY-Studie war für die Zulassung von Dabigatran relevant. Hier wurde Dabigatran (in fixer Dosierung 2 × 110 mg/d oder 2 × 150 mg/d) mit Warfarin (in der an den INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0 adjustierten Dosis) bei über 18.000 Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor für Schlaganfall verglichen. Primärer Studienendpunkt war das Auftreten eines Schlaganfalles oder einer Embolie. Die Beobachtungszeit betrug im Median 2,0 Jahre. Dabigatran in der niedrigen Dosierung (2 × 110 mg/d) war mit ähnlichen Raten von Schlaganfall und systemischer Embolie sowie niedrigeren Raten größerer Blutungen als Warfarin assoziiert. Dabigatran in der höheren Dosierung (2 × 150 mg/d) war mit niedrigeren Raten von Schlaganfall und systemischer Embolie, aber ähnlichen Raten größerer Blutungen wie Warfarin assoziiert.

In einer anlässlich der RE-LY-Studie publizierten Aktualisierung der Vorhofflimmern-Leitlinie der US-amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften wird folgende Schlussfolgerung formuliert:

„Aufgrund der zweimal täglichen Dosierung und des höheren Risikos nichthämorrhagischer Nebenwirkungen unter Dabigatran haben Patienten, die bereits Warfarin mit exzellenter INR-Kontrolle nehmen, vom einem Wechsel auf Dabigatran wenig zu gewinnen. Die Auswahl von Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall, die von einer Dabigatran-Behandlung gegenüber Warfarin profitieren könnten, sollte verschiedene Faktoren in Betracht ziehen: individuelle klinische Merkmale, die Fähigkeit zur Compliance mit zweimal täglicher Dosierung, der Verfügbarkeit eines routinemäßigen INR-Monitorings, Präferenzen des Patienten, Kosten.“ [8].

Faktoren, die in klinischen Studien mit einer Erhöhung des Risikos gastrointestinaler Blutungen assoziiert waren, waren die Anwendung von Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Außerdem erhöhen eine Ösophagitis, Gastritis oder gastroösophageale Refluxerkrankung das Risiko für gastrointestinale Blutungen. Bei diesen Patienten mit Vorhofflimmern gelten besondere Dosierungsempfehlungen (siehe Fachinformation).

In der Diskussion befinden sich derzeit Spontanberichte über weltweit 260 Fälle letaler Blutungen, die mit der Einnahme von Dabigatran in Zusammenhang gebracht werden. Eine Prüfung von Fallberichten aus Japan hat ergeben, dass die meisten letalen Blutungen bei älteren Menschen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion auftraten [9]. Eine abschließende Bewertung dieser Berichte steht noch aus.

Den Stand der Diskussion beschreibt ein aktueller Artikel im Deutschen Ärzteblatt [10]. Es ist dabei zu bedenken, dass Vitamin-K-Antagonisten ebenfalls mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert sind und dass die Antikoagulationstherapie, sowohl mit den alten Vitamin-K-Antagonisten wie mit den

zugelassenen neuen Wirkstoffen, bei Vorhofflimmern das Schlaganfallrisiko reduziert. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte kommt in einer Pressemitteilung vom 16.11.2011 zu folgendem Schluss: „Die vorliegenden Erkenntnisse v. a. aus den durchgeführten klinischen Prüfungen und dem Spontanmeldesystem lassen nicht darauf schließen, dass das Blutungsrisiko bei Pradaxa® höher wäre als bei vergleichbaren Therapieoptionen. Anhand dieses Erkenntnisstandes und in Verbindung mit den von uns beschlossenen Sicherheitsmaßnahmen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer den behördlichen Vorgaben entsprechenden Anwendung von Pradaxa® weiterhin grundsätzlich positiv“. [11] Die Einhaltung der Kontraindikationen sowie die Prüfung der Nierenfunktion vor und regelmäßig während der Therapie ist jedenfalls unerlässlich.

### Rivaroxaban

In der im September 2011 publizierten ROCKET-AF-Studie wurden Rivaroxaban (20 mg/d oder 15 mg/d bei Patienten mit Kreatinin-Clearance 30-49 ml/min) und Warfarin (in auf INR 2-3 adjustierter

Dosis) bei über 14.000 Vorhofflimmern-Patienten mit erhöhtem Schlaganfall-Risiko verglichen. Die Behandlungsdauer betrug 590 Tage (Median), die Beobachtungszeit 707 Tage (Median). Rivaroxaban war gegenüber Warfarin bei der Prävention von Schlaganfall oder systemischer Embolie nicht unterlegen. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Risiko größerer Blutungen, obwohl intrakranielle und tödliche Blutungen in der Rivaroxaban-Gruppe seltener auftraten.

### Apixaban

Eine Zulassung von Apixaban für die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern besteht derzeit nicht. In der im September 2011 publizierten ARI-STOTLE-Studie wurden Apixaban (2 x 5 mg/d) und Warfarin (in auf INR 2-3 adjustierter Dosis) bei über 18.000 Vorhofflimmern-Patienten mit mindestens einem weiteren Risikofaktor für Schlaganfall verglichen. Der Beobachtungszeitraum betrug 1,8 Jahre (Median). Apixaban war gegenüber Warfarin bei der Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie überlegen, verursachte weniger Blutungen und führte zu niedrigerer Mortalität.

### Zusammenfassung und Kommentar

Eine Zulassung für die Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern haben derzeit Dabigatran und Rivaroxaban. Die erwähnten Studien zeigen, dass die neuen oralen Antikoagulanzen Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban bei Vorhofflimmern-Patienten in der Schlaganfall-Prävention wirksam sind. Bemerkenswerterweise verringern sie besonders deutlich das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls im Vergleich zu Warfarin [12].

Für die Anwendung dieser Wirkstoffe (vor allem bezüglich Kontraindikationen und Dosierungsanpassungen) ist die Beachtung von Begleitumständen, insbesondere der Nierenfunktion und etwaiger interagierender Komedikation, wichtig. Die Fachinformationen geben dazu detaillierte Hinweise.

Eine Reihe von Fragen sind – da entsprechende Untersuchungen fehlen – noch ungelöst.

- Gibt es geeignete Tests für das Monitoring?
- Gibt es geeignete Mittel, um im Falle von schweren Blutungen die Wirkung rasch zu antagonisieren (Antidot)?
- Wie soll bei Patienten verfahren werden, die nach gegenwärtigem Stand eine Indikation für eines oder mehrere weitere antithrombotische Mittel aufweisen (Beispiel Koronarstent-Implantation)?

- Werden weitere relevante Sicherheitsaspekte (beispielsweise seltene unerwünschte Wirkungen oder Interaktionen) auftreten – insbesondere bei der in dieser Indikation erforderlichen Langzeitanwendung? Die für den Wirksamkeitsnachweis durchgeführten Studien bedürfen der Ergänzung durch Untersuchungen aus dem therapeutischen Alltag.
- Wie entwickeln sich die Kosten? [10]
- Welches der neuen Antikoagulanzen ist das beste? Da sich die genannten Studien in einigen Aspekten – unter anderem in den Einschlusskriterien – unterscheiden, sind sie allenfalls bedingt vergleichbar. Nur mit direkten (head-to-head) Vergleichsstudien kann diese Frage adäquat beantwortet werden. Mit solchen Studien ist in absehbarer Zukunft jedoch kaum zu rechnen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die neuen oralen Antikoagulanzen aus heutiger Sicht das Potenzial haben, wenigstens teilweise einige Nachteile der VKA (Phenprocoumon oder Warfarin) zu überwinden. Ob und inwieweit sie die VKA ersetzen sollen, ist derzeit noch nicht klar. Für einen generellen, flächendeckenden Ersatz der bisherigen VKA durch die neuen oralen Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern ist die Zeit noch nicht reif. Derzeit bieten die neuen oralen Antikoagulanzen zumindest für die Vorhofflimmern-Patienten, deren Einstellung mit VKA Schwierigkeiten bereitet, eine Chance.

#### Literatur:

- [1] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians: Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 381S-453S
- [2] Huo MH: New oral anticoagulants in venous thromboembolism prophylaxis in orthopaedic patients: are they really better? *Thromb Haemost* 2011; 106: 45-57
- [3] Potpara TS, Lip GYH: New anticoagulation drugs for atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 502-6
- [4] De Caterina R, Hylek EM: Stroke prevention in atrial fibrillation: Current status and near-future directions. *Am J Med* 2011; 124: 793-9
- [5] Anon: Rivaroxaban und Apixaban – zwei weitere orale Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern. *Arzneimittelbrief* 2011; 45: 73
- [6] Moser M, Bode C: Neue Perspektiven für die Antikoagulation bei Vorhofflimmern. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 1966-70
- [7] Veltkamp R, Hacke W: Neue orale Antikoagulanzen beim Vorhofflimmern. *Nervenarzt* 2011; 82: 180-9
- [8] Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force: 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on Dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 123: 1144-50
- [9] Anon: Pradaxa: Nierenschwäche fördert Blutungsrisiko. *Dt Ärztebl* [www.aerzteblatt.de/nachrichten/47865/](http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/47865/) (28.10.2011)
- [10] Osterspey A, Zylka-Menhorn V: Neue orale Antikoagulanzen. Sehr potent, aber kostspielig. *Dt Ärztebl* 2011; 108: A2544-6
- [11] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: 09/11 Gerinnungshemmer Pradaxa: Kausalzusammenhang mit deutschen Todesfällen kann als sicher angenommen werden – Sicherheitsmaßnahmen bereits in der Umsetzung. Pressemitteilung 09/11 vom 16.11.2011. [www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2011/pm09-2011.html](http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2011/pm09-2011.html)
- [12] Mega JL: A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1052-4

Autor: Prof. Dr. med. Klaus Mörike, Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie

# ZAHLEN – DATEN – FAKTEN

## Antikoagulanzen

Mit mittlerweile drei zugelassenen Wirkstoffen (Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban) wird die Arzneimittelklasse der direkten Thrombin- sowie

Faktor-Xa-Inhibitoren eine immer bedeutendere Rolle spielen. Ab Seite 12 dieses Heftes werfen wir einen gezielten Blick auf die einzelnen Wirkstoffe.

### Antikoagulanzen im Überblick

Wirkstoff	Packungsanzahl	Kosten [€]
Enoxaparin	77.565	8.216.648,82
Certoparin	26.008	2.469.722,27
Phenprocoumon	111.695	2.181.719,24
Nadroparin	11.220	1.095.341,90
Fondaparinux	6.627	1.012.905,43
Tinzaparin	4.725	679.812,10
Dalteparin	6.795	549.760,36
Dabigatran	3.580	348.925,55
Rivaroxaban	1.021	140.375,04
Heparin	3.928	97.041,64
Danaparoid	288	83.877,12
Warfarin	1.642	35.366,11
Reviparin	135	8.792,47
Apixaban	3	196,85

Datenquelle: KVBW 3/2011

Um Ihnen einen Überblick der bisherigen Entwicklung im Sektor Antikoagulation zu geben, möchten wir im Folgenden die alternativen Therapieoptionen unter verschiedenen Gesichtspunkten analysieren. Einbezogen werden die Heparine (inklusive Fondaparinux), Vitamin-K-Antagonisten und die oralen direkten Thrombin- sowie Faktor-Xa-Inhibitoren.

Wenn man diese Gruppen als Gesamtheit betrachtet, stellt man fest, dass sowohl die Kosten als auch die verordnete Wirkstoffmenge (in DDD) stetig

zunehmen. Eine genaue Analyse auf Patientenebene offenbart, dass dafür unter anderem eine steigende Patientenzahl verantwortlich zu machen ist (Vergleich 3/2011 zu 3/2010 circa sechs Prozent Steigerung). Gleichzeitig wird für jeden Patienten mehr verordnet, was sich nachfolgend in Mehrkosten äußert.

Für die einzelnen Wirkstoffgruppen ergibt sich folgendes Bild.

### Heparin-Gruppe (inklusive Fondaparinux)

- Kosten ↑
- Wirkstoffmenge (DDD) ↑
- Patientenzahl ↑

Die Steigerung der Wirkstoffmenge erfolgt zum einen aufgrund einer leichten Erhöhung der Patientenzahl, zum anderen weil gleichzeitig jedem Patienten mehr verordnet wird. Die Kosten steigen entsprechend – trotz Preisnachlässen der Hersteller.

### Direkte Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren

- Kosten ↑
- Wirkstoffmenge (DDD) ↑
- Patientenzahl ↑

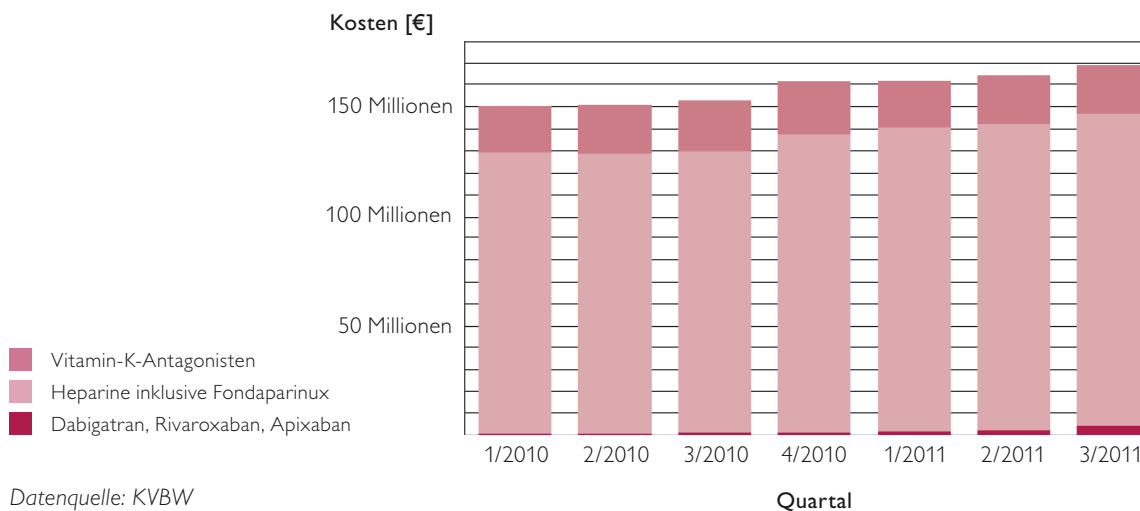
Verständlicherweise ist die Steigerungsrate fast aller Kennzahlen sehr viel größer als bei allen anderen Gruppen. Erstaunlich ist, dass auch hier im Durchschnitt für jeden Patient zunehmend mehr Wirkstoff verordnet wird. Aufgrund der erweiterten Zulassung (Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern, Therapie der TVT) werden in Zukunft voraussichtlich mehr Patienten für einen längeren Zeitraum behandelt – mit direkter Auswirkung auf die Kostenentwicklung.

### Vitamin-K-Antagonisten

- Kosten gleich
- Wirkstoffmenge (DDD) ↑
- Patientenzahl ↑

In dieser Gruppe kann man beobachten, dass mehr Patienten behandelt werden, die Kosten jedoch nicht steigen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Präparate trotz des bereits sehr niedrigen Niveaus günstiger werden und vermehrt Generika eingesetzt werden. Dies kompensiert die Zunahme der Patientenzahl.

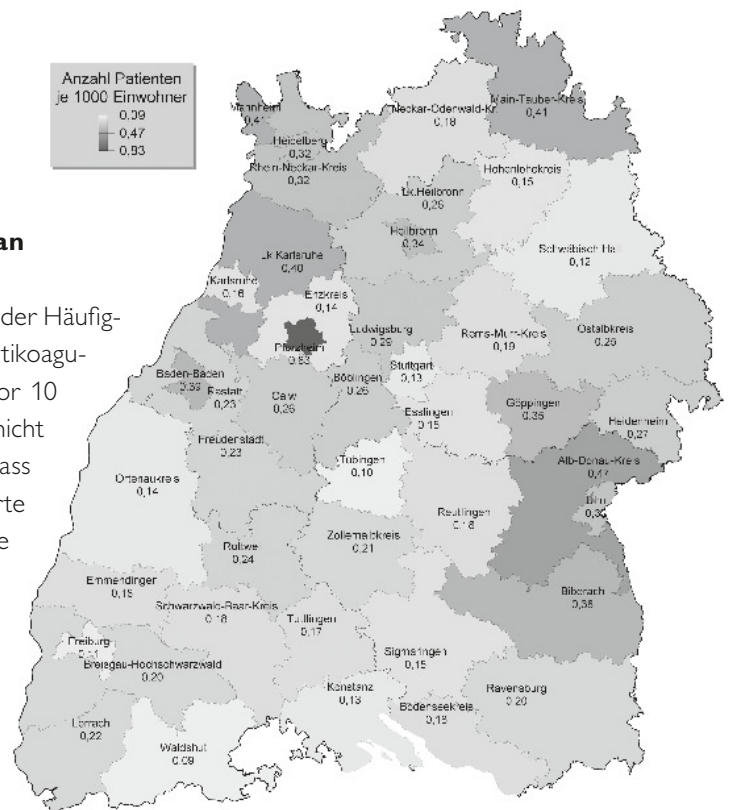
### Kostenübersicht



Datenquelle: KVBW

## Häufigkeit von Dabigatran/Rivaroxaban

Die Karte zeigt die geographische Verteilung der Häufigkeit einer Verwendung der neuen oralen Antikoagulanzen, die je nach Landkreis um den Faktor 10 schwankt. Gründe für die Unterschiede sind nicht direkt zu erkennen. Nachvollziehbar ist, dass vorwiegend auf Knieoperation spezialisierte Praxen diese neue Therapieoption für manche Patienten wählen. Analog zur zeitnahen Überwachung der Kostenentwicklung wird eine erneute regionale Auswertung mit neueren Daten interessante Hinweise zur Entwicklung dieses Sektors geben.



Kartengrundlage: © Lutum + Tappert  
Datenquelle: KV BW

### Fazit

Derzeit beruht die Kostensteigerung vorwiegend auf einer Zunahme der Patientenzahl – vor dem Hintergrund der Zunahme von ambulantem Operieren und einer älter werdenden Bevölkerung ist dieser Sachverhalt nachvollziehbar.

Spannend wird sein, inwieweit sich die Verhältnisse Heparine versus neue orale Therapien und Vitamin-K-Antagonisten versus neue orale Therapien verschieben werden – hier gibt es derzeit Zulassungsüberschneidungen, die jedoch zum Teil mit erheblichen preislichen Unterschieden verbunden sind.

## AKTUELLE INFORMATIONEN

### Ein Jahr AMNOG – Auswirkung auf die Versorgung mit Innovationen

Ein Jahr Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) war Anlass für eine Podiumsdiskussion, zu der das Landessozialministerium und der Pharmapolitische Arbeitskreis Bayern und Baden-Württemberg im Februar in Stuttgart eingeladen haben. Vertreter aus Politik und Industrie, von Patientenorganisationen und Krankenkassen sowie aus dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) saßen auf dem Podium. Für die KVBW sprach der Vorstand Dr. Norbert Metke. Es sollte um eine erste Bewertung des Gesetzes und seine Wirksamkeit in Hinblick auf die Kostenersparnis und die Versorgung mit Innovationen gehen. Es wurde eine konträre Diskussion. Zwar war man sich weitgehend einig über das mögliche Einsparpotenzial von bis zu 3,7 Milliarden Euro. Doch gingen die Meinungen darüber, wie weit das Gesetz bei Innovationen unterstützt, deutlich auseinander. So begrüßten die Vertreter der Krankenkassen und der Patientenorganisationen die Unterstützung für den medizinischen Fortschritt und einen damit verbundenen Zuwachs echter Innovationen. Auch Metke beurteilte das Gesetz positiv: „Die Ärzte fühlen sich sicherer als zuvor. Sie wissen, was sie verordnen können, da die Einschätzung des Nutzens bereits durch den G-BA und das IQWiG erfolgt ist. Die Skepsis gegenüber neuen Präparaten ist deutlich gesunken.“ Damit komme die Innovation sehr viel schneller zum Patienten.

Die Vertreter der pharmazeutischen Industrie hingegen beklagten das deutliche Mehr an Regulierung durch die frühe Nutzenbewertung. Für die Neuzulassung eines Medikamentes muss – zusätzlich zu dem keineswegs abgeschafften Nachweis der Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit – drei Monate nach der Marktzulassung der Beleg des Zusatznutzens erbracht werden. Als Zusatznutzen gelten positive Antworten auf folgende Fragen:

- Lässt sich eine Krankheit im Vergleich zu aktuell eingesetzten Arzneimitteln besser behandeln?
- Ist ein schnellerer Heilungsverlauf zu erwarten?
- Können unerwünschte Nebenwirkungen vermieden werden?
- Kann das neue Medikament die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessern?

Unter Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nimmt der G-BA die frühe Nutzenbewertung vor. Doch wie und von wem wird die Vergleichstherapie festgelegt? Dies hat im vergangenen Jahr zu Kritik seitens der Hersteller an der Festlegung durch den G-BA geführt, weil sie für ihre Zulassungsstudien andere Vergleichstherapien gewählt hatten als sie später für die frühe Nutzenbewertung vom G-BA festgelegt wurden. Dazu gibt es nun im G-BA Überlegungen, die Vergleichstherapien gleich zu Beginn der Zulassungsverfahren festzulegen.

Der zweite Schritt nach der frühen Nutzenbewertung ist die Preisfestsetzung. Arzneimittel, deren Zusatznutzen nicht anerkannt wird, werden in gleicher Höhe wie die vergleichbaren Medikamente erstattet. Für Arzneimittel mit Zusatznutzen werden die Preise auf der Basis der Nutzenbewertung ausgehandelt. Verhandlungspartner: Hersteller und GKV-Spitzenverband. Da keine Einigkeit darüber besteht, welche Referenzen dafür herangezogen werden sollen, wird es spannend werden, wie der Preis für ein Medikament festgelegt wird. Üblicherweise wird mit dem Arzneimittel-Preisniveau anderer Länder verglichen, die eine ähnliche Marktbedeutung haben. Aktuell hat nun eine Schiedsstelle entschieden, dass sich Deutschland an 15 anderen europäischen Staaten orientieren muss. Die Länder repräsentieren 80 Prozent der europäischen Bevölkerung und entsprechen einer durchschnittlichen Marktbedeutung in Europa.

Auch wenn die Veranstaltung – nach nur einem Jahr Erfahrung mit dem AMNOG – nach Einschätzung einiger Teilnehmer zu früh war, waren sich die Kassen- und Ärzte-Vertreter schon jetzt einig: Das AMNOG ist ein wichtiger Schritt in die richtige Richtung. Möglicherweise muss es in einigen Punkten noch modifiziert werden, doch ist mit der frühen Nutzenbewertung ein wichtiges Instrument eingeführt worden, um die Kosten deutlich zu sen-

ken und die Innovationen zum Patienten zu bringen. Denn die Empfehlungen des G-BA machen es den Ärzten wesentlich einfacher, neue Präparate zu verschreiben und schützen sie vor möglichen Regressen. Metke fasste zusammen: „Endlich hatten die Ärzte nicht mehr für den medizinischen Fortschritt. Und die Patienten können sicher sein, dass sie ein Medikament bekommen, das ihnen echten Zusatznutzen gewährt.“



## Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

### Bromfenac

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2012 beschlossen, die Anlage XII um den Wirkstoff Bromfenac zu ergänzen. Am 24. Februar 2012 ist der Beschluss mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft getreten. Bromfenac, Yellox® ist zugelassen für die Behandlung der postoperativen Augenentzündung nach Kataraktextraktion bei Erwachsenen.

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung der postoperativen Augenentzündung nach Kataraktex-

traktion bei Erwachsenen mit Dexamethason-Augentropfen gilt gemäß Paragraf 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V als nicht belegt. Da für die genannte Therapie keine Festbetragsgruppe existiert, muss der Preis ausgehandelt werden. Das neue Präparat darf nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führen als die zweckmäßige Vergleichstherapie (Dexamethason Augentropfen).

*Literatur:*

*BAnz. Nr. 31 (S. 749) vom 23.2.2012*

### Boceprevir

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. März 2012 beschlossen, die Anlage XII um den Wirkstoff Boceprevir zu ergänzen. Der Beschluss tritt mit der Veröffentlichung im Internet am 1. März 2012 auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses in Kraft.

Boceprevir, Victrelis® ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-(CHC-)Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen beziehungsweise einen Rückfall erlitten haben.

Der G-BA sieht sowohl bei therapie-naiven als auch bei therapieerfahrenen Patienten einen Hinweis auf einen Zusatznutzen, der allerdings aus Sicht des G-BA nicht quantifizierbar ist. In den Subgruppen sind Patienten mit Zirrhose sowie sogenannte Null-

responder enthalten und werden nicht getrennt betrachtet. Vor allem aufgrund der geringen Zahl der Zirrhose-Patienten und dem Ausschluss der Nullresponder sowie der mit HIV und/oder HBV Koinfizierten in den Zulassungsstudien liegen nach Ansicht des G-BA keine beziehungsweise keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Hier müssen ebenfalls Preisverhandlungen folgen.

Die Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses können Sie über unsere Homepage einsehen. [www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de) → Praxisalltag → Versorgungsmanagement → Arzneimittel → Frühe Nutzenbewertung

## Verordnung von TENS-Geräten für Versicherte der AOK BW

Die durch den Gesetzgeber ermöglichte Neuregelung der Versorgung von Versicherten mit Elektrostimulationsgeräten gemäß § 127a SGB V, die am 1. Oktober 2011 in Kraft trat, wurde vor allem von der AOK Baden-Württemberg umgesetzt. Diese Regelung führte dazu, dass der verordnende Arzt verpflichtet ist, nur noch TENS-Geräte eines Anbieters zu verordnen. Die jeweiligen Anbieter sind die Vertragspartner der AOK, die nach Gebieten zur Versorgung der AOK-Versicherten berechtigt sind.

Nachdem wir im Verordnungsforum 20 über diese Neuregelung informiert hatten, wurden seitens der Vertragsärzte Bedenken bezüglich der Umsetzung geäußert. Die Problematik wurde an die AOK BW weitergegeben, die sich wie folgt geäußert hat:

- Die bisher ausgeübte Vorgehensweise, den Patienten ein durch die Praxis vorbestimmtes Gerät zur Verfügung zu stellen, könnte als ein Verstoß gegen das Patientenwahlrecht erscheinen. (siehe auch unser Hinweis im Verordnungsforum 15)
- Durch die Neuregelung des Versorgungsbereiches im Wege der Ausschreibung sei zukünftig nur noch ein Vertragspartner je Gebiet für die Versorgung von Versicherten der AOK berechtigt. Eine Notwendigkeit des Vorhaltens von mehreren Vorführgeräten könne ausschließlich in „Grenzregionen“ auftreten.
- Die Vertragspartner der AOK, die im ergo 3/11 benannt wurden, seien verpflichtet, den Ärzten kostenlos Schulungsgeräte zur Verfügung zu stellen und die Ärzte bei Bedarf in Bezug auf die Applikation der Geräte kostenlos zu schulen.
- Eine kassenartenübergreifende Abstimmung über ein Angebot der Vorhaltepflcht von Elektrostimulationsgeräten sei bedauerlicherweise rechtlich und praktisch nicht umsetzbar, da es im Widerspruch zu wettbewerbsrechtlichen Regeln stünde.

Wir möchten Sie daher bitten, insbesondere den dritten Punkt zu beachten, der auf die Verpflichtung der Hersteller hinweist, entsprechende Vorführgeräte den Praxen zur Verfügung zu stellen.

## Kontakt bei Fragen: Neue Regelung zum Pharmakotherapie-Beratungsdienst am Universitätsklinikum Tübingen

Um Ärzte in wissenschaftlichen Fragestellungen der Arzneimitteltherapie (zum Beispiel zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen, Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit, Dosierung oder Wirksamkeit bestimmter Pharmakotherapien und ihrer Evidenz) zu unterstützen, bietet die Abteilung Klinische Pharmakologie am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums Tübingen in Kooperation mit der KVBW weiterhin den bewährten kostenfreien Pharmakotherapie-Beratungsdienst an.

### Neu seit 01.01.2012

Sie richten Ihre pharmakotherapeutischen Anfragen nicht mehr direkt an die Abteilung Klinische Pharmakologie, sondern an die Beratungsärzte und -apotheker der KVBW. Diese leiten Ihre Anfrage umgehend weiter, und Sie erhalten Ihre Antwort wie gewohnt von den Kollegen der Abteilung Klinische Pharmakologie in Tübingen.

Die Ansprechpartner in der KVBW finden Sie auf der Umschlaginnenseite dieses Verordnungsforums.

E-Mail: [arzneimittelberatung@kvbawue.de](mailto:arzneimittelberatung@kvbawue.de)  
[www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de) → Praxisalltag → Arzneimittel → Arzneimittelberatung

## Neue MAK Seminare zum Verordnungsmanagement

Ganz neu in diesem Jahr bietet die Management Akademie der KVBW (MAK) Ihnen das Seminar **Effektive Wundversorgung/Wundmanagement in der Praxis für Praxisinhaber und leitende Praxismitarbeiter** an.

In diesem Seminar geht es um das Thema „Wie können chronische Wunden in der Praxis am effektivsten behandelt werden“. Es werden die Besonderheiten der chronischen Wunden bei Ulcus cruris, Dekubitus und beim Diabetischen Fuß angesprochen. „Welche Möglichkeiten der Versorgung gibt es?“, „Ist die moderne Wundversorgung auch wirtschaftlich?“ sind wichtige Themen in der Veranstaltung. Als Ergänzung zum theoretischen Teil werden interessante Fälle aus der Praxis gezeigt und in einem praktischen Teil wird das Anlegen von Kompressionsverbänden erklärt und geübt.

### Termine

Reutlingen, 28. April 2012, 9.00 – 17.00 Uhr  
 Stuttgart, 14. Juli 2012, 9.00 – 17.00 Uhr  
 Karlsruhe, 6. Oktober 2012, 9.00 – 17.00 Uhr

### Kosten

125 Euro

### Anmeldung

Die MAK erreichen Sie unter der Telefonnummer 0711/7875-3535 oder per E-Mail: [info@mak-bw.de](mailto:info@mak-bw.de)

# SPRECHSTUNDENBEDARF

## Sprechstundenbedarfsregresse: Piroxicam versus Diclofenac

Piroxicam gehört zu den Wirkstoffen, die häufig Gegenstand von Sprechstundenbedarfsregressen (SSB-Regressen) sind. Von den etwa 1.400 SSB-Regressen im Raum Nordbaden enthielten für den Verordnungszeitraum des zweiten Halbjahres 2010 fast 10 Prozent der Regresse den Wirkstoff Piroxicam.

Aus den uns vorliegenden Widersprüchen geht hervor, dass Piroxicam vorzugsweise als Alternative zu Diclofenac eingesetzt wird. Dabei verweisen die verordnenden Ärzte auf die angeblich höhere Anaphylaxiegefahr einer parenteralen Verabreichung von Diclofenac.

Piroxicam hat insgesamt ein schlechtes Nutzen-Risiko-Verhältnis. Im Rote-Hand-Brief von 2007 wurde vor gastrointestinalen Ulzera sowie vor schwerwiegenden Hautreaktionen (beispielsweise Stevens-Johnson-Syndrom) gewarnt [1]. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind unter Piroxicam häufiger beobachtet worden als unter Diclofenac [2, 3].

Die Folge war eine Indikationseinschränkung von Piroxicam [1]: Für die Behandlung akuter Erkrankungen ist Piroxicam nicht mehr zugelassen. Sogar die aktuelle Fachinformation führt auf, dass Piroxicam aufgrund seines Sicherheitsprofils nicht Therapie der ersten Wahl bei bestehender Indikation für ein NSAR ist [3]. Und demzufolge ist Piroxicam auch nicht Bestandteil der SSB-Positivliste.

Diclofenac dagegen ist in der SSB-Positivliste enthalten. Für die parenterale Darreichungsform gilt allerdings der Vermerk: nur in besonderen Fällen. Hintergrund für diese Empfehlung ist, dass die in-

tramuskuläre Applikation von NSAR keine wirklichen Vorteile, aber schwere Risiken mit sich bringen kann (Schmerzen an der Injektionsstelle, Fasciitis necroticans, anaphylaktische Reaktion bis hin zum Schock [4, 5]). Der maximale Plasmaspiegel von Diclofenac nach i.m. Applikation wird innerhalb von 10–20 min, bei rektaler Applikation innerhalb von 30 min erreicht [3], so dass die zeitliche Differenz für den Wirkungseintritt als gering zu bezeichnen ist. Der subjektive Vorteil bei i.m. Applikation scheint in der psychologischen Wirkung der „Spritze“ zu liegen.

### Fazit

Piroxicam ist im Gegensatz zu Diclofenac nicht Bestandteil der SSB-Positivliste. Dies ist aufgrund des höheren Risikoprofils von Piroxicam medizinisch begründbar.

Die intramuskuläre Gabe von NSAR (beispielsweise Diclofenac) sollte Einzelfällen vorbehalten sein, da diese mit erheblichen, teilweise schweren Risiken verbunden sein kann und keine nennenswerten Vorteile bringt.

### Literatur:

- [1] Rote-Hand-Brief an Ärzte 2007
- [2] AkdÄ. Kreuzschmerzen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2007
- [3] [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
- [4] Krüth P, Böhmer G, Gleiter CH. Letale Fasciitis necroticans nach gleichzeitiger i.m.-Injektion von Diclofenac und Dexamethason. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2002; 2:13
- [5] AkdÄ. Packungsgröße nicht-steroidaler Antiphlogistika zur parenteralen Anwendung. *Dt Ärztebl* 1999; 96(43): A-2767

## Neues aus dem Bereich Sprechstundenbedarf

### Änderungen und Ergänzungen der Anlage 1 (Positivliste) der Sprechstundenbedarfsvereinbarung

Indikationsgruppe	Wirkstoff	Darreichungsform	Anmerkung	Neu
Antiasthmatika / Broncholytika		inhalativ	Nur zur antientzündlichen Akuttherapie nach Rauchgasexposition, nur 100 µg, nur Dosieraerosole	Die bisherige Einschränkung auf die Wirkstärke 100 µg wurde aufgehoben. Die Einschränkung auf Dosieraerosole neu hinzugefügt
Antibiotika	Gentamicin	parenteral, extern	Nur als Ketten	Zusätzlich zu der parenteralen Darreichungsform kann Gentamicin nun auch in der externen Darreichungsform (Ketten) als Sprechstundenbedarf bezogen werden
Diagnostika	Glucose	oral	Nur als Glucoseprobrertrunk	Glucose kann ab sofort auch als Rezeptur über Sprechstundenbedarf bezogen werden
Antibiotika Gynäkologika	Metronidazol	parenteral, oral, vaginal	Oral: Nur bei Aminkolpitis und Trichomoniasis sowie zur Infektionsprophylaxe bei operativen Eingriffen im gynäkologischen Bereich oder im Magen-Darm-Trakt.  Vaginalsupp. 1.000 mg  Bei erstmalig auftretenden Infektionen zur einmaligen Anwendung in der Praxis. Für die weitere Behandlung der Infektion ist die Verordnung auf Einzelrezept oder auf Namen der jeweiligen Patientin auszustellen.	Zusätzlich zu der bisherigen Eintragung unter Antibiotika ist, mit dem Ziel einer erhöhten Transparenz, Metronidazol als Wirkstoff auch unter Gynäkologika aufgenommen worden.

### Änderungen und Ergänzungen der Anlage 1 (Positivliste) der Sprechstundenbedarfsvereinbarung

Indikationsgruppe	Wirkstoff	Darreichungsform	Anmerkung	Neu
Ophthalmika	Tetracain	Augentropfen/-salbe	Auch Einzeldosispipetten zur Katarakt-OP (zurzeit nur als Einzelimport erhältlich, beispielsweise Minims Tetracain EDP)	Bisher konnten nur Einzeldosispipetten als SSB bezogen werden. Jetzt können sowohl Einzeldosispipetten als auch Tetracain-Augentropfen generell zur Katarakt-OP als SSB verordnet werden.
	Timolol	Augentropfen/-salbe		Neu aufgenommener Wirkstoff
Otologika	Lidocain-DMSO 10%	Ohrentropfen/-salben (ggf. als Rezeptur)	Zur Lokalanästhesie vor Eingriffen am Trommelfell	Die bisherige Einschränkung auf 10%ige Lidocain-Lösung ist aufgehoben

Medizinisch-technische Hilfsmittel	Spezifikation	Anmerkung	Neu
Chirurgisches Nahtmaterial	Nur Einzelfäden, chirurgische Nadeln oder Nadel-Faden-Kombinationen zum chirurgischen Wundverschluss (Bindehaut, Muskel, subkutan, Haut und Fasciae).	Keine Implantate (z.B. PDS-Folie®); keine Sehnen- und Meniskusfixationsmaterialien	Genauere Spezifikation zum besseren Verständnis. Zusätzlich zu den bisher in der Anlage erwähnten Meniskusfixationsmaterialien sind und waren auch die Sehnenfixationsmaterialien kein SSB

Verbandstoffe	Spezifikation	Anmerkung	Neu
Polster		Nur unter Gips- und Kompressionsverbänden	Neu aufgenommene Anmerkungen zu der Verwendung von Polstern, die als Sprechstundenbedarf bezogen werden können.
Polsterbinden		Nur unter Gips- und Kompressionsverbänden	Neu aufgenommene Anmerkung zu der Verwendung von Polstern, die als Sprechstundenbedarf bezogen werden können

# SCHUTZIMPFUNGEN

## Änderungen und Ergänzungen der Anlage 2 der Schutzimpfungs-Richtlinie

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 18. August 2011 folgende Änderungen in Anlage 2 der Schutzimpfungs-Richtlinie, SI-RL, beschlossen, die am 12. November 2011 in Kraft getreten sind.

### Indikationsimpfung gegen Pneumokokken

Für die Wiederholungsimpfung wurde eine neue Zeile eingefügt, da die Wiederholungsimpfung gegen Pneumokokken nur bei weniger Indikationen möglich ist als die erste Impfung.

Wiederholungsimpfungen nur noch bei angeborenen/erworbenen Immundefekten mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion sowie chronischen Nierenkrankheiten/Nephrotischem Syndrom mit Polysaccharid-Impfstoff im Abstand von 5 Jahren (Erwachsene) bzw. mindestens 3 Jahren (Kinder unter 10 Jahren) (GOP 89120 R).

Außerdem wurden die Worte „Personen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung“ konkretisiert durch den Wortlaut „Kinder ab dem vollendeten 2. Lebensjahr, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung ...“

### Dreifachimpfung gegen Masern, Mumps, Röteln

Für die Impfung im Erwachsenenalter wurde eine neue Dokumentationsziffer 89301 eingeführt. Bei der Impfung gegen Masern, Mumps, Röteln konnten mit den bisherigen Ziffern nicht mehr alle möglichen Impfkombinationen im Erwachsenenalter abgedeckt werden.

Masern, Mumps, Röteln im Erwachsenenalter bei entsprechender bestehender Indikation: Dokumentationsnummer 89301

Literatur:

BAz Nr. 170, Seite 3981 vom 11.11.2011

## Bezug von Impfstoffen für Versicherte der BKK VBU

Die BKK VBU trat zum 01.01.2012 der **Schutzimpfungsvereinbarung** sowie der **Sprechstundenbedarfsvereinbarung** bei. Somit können Impfstoffe, welche nach dieser Vereinbarung über Sprechstundenbedarf zu beziehen sind, für Versicherte der BKK VBU als Sprechstundenbedarf verordnet werden.

- BKK Basell
- BKK Karl Mayer
- BKK KEVAG Koblenz

Für Versicherte dieser Krankenkassen werden die Impfstoffe auf Namen des jeweiligen Patienten verordnet.

### CAVE!

Versicherte folgender Krankenkassen sind der Schutzimpfungsvereinbarung zum heutigen Stand nicht beigetreten:

# FÜR SIE GELESEN

## Nebenwirkungsbedingte Notfallhospitalisationen – wer sind die Hauptverdächtigen?

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind eine bedeutsame und prinzipiell vermeidbare Ursache für Einweisungen und Wiedereinweisungen ins Krankenhaus. Aufgrund einer Polypharmazie sind vor allem ältere Patienten betroffen. Eine kürzlich publizierte Studie ist der Frage nachgegangen, welche Arzneimittel hauptsächlich für Hospitalisierungen sind.

### Methodik

Für die Jahre 2007 bis 2009 wurden die Daten eines nationalen Dokumentationsregisters von 58 US-amerikanischen Krankenhäusern ausgewertet. In die Studie wurden circa 5.000 Patienten eingeschlossen, die im Rahmen einer akuten UAW stationär aufgenommen worden sind.

### Ergebnisse

- Die vier häufigsten Arzneimittel, die zu einer UAW-bedingten Notfallhospitalisation geführt haben, waren: Warfarin (33%), Insulin (14%), orale Thrombozytenaggregationshemmer (13%) und orale Antidiabetika (11%).
- Zwei Drittel der Hospitalisationen waren Folge einer unbeabsichtigten Überdosierung.
- Knapp die Hälfte der Patienten war mindestens 80 Jahre alt.

### Diskussion

Die Ergebnisse der retrospektiven Registerstudie von Budnitz et al. (2011) decken sich mit den Ergebnissen früherer Studien. Obwohl die Daten aus den USA stammen, ist anzunehmen, dass die Verteilung der Arzneimittel, die zu Hospitalisationen führen, in Europa nicht grundsätzlich anders ist [2]. Es bestätigt sich erneut, dass eine fehlerhafte Einnahme von Arzneimitteln gravierende Folgen haben kann. Frühere Untersuchungen haben beispielsweise ergeben, dass tödlich verlaufende UAW bei stationären Patienten in den USA an vierter bis sechster Stelle der Todesursachen stehen [3].

Inwieweit die neuartigen, einheitlich dosierten Antikoagulanzen entsprechende Notfallhospitalisationen vermindern helfen, ist derzeit unklar. Neuen Berichten zufolge ist gerade auch bei älteren und multimorbiden Patienten das Blutungsrisiko erhöht [4].

Für die häufigen Hypoglykämien könnten auch frühere Empfehlungen ursächlich sein, die HbA<sub>1c</sub>-Werte konsequent unter sieben Prozent senken zu wollen [5].

### Fazit

Bei UAW-bedingten Notfallhospitalisationen waren Warfarin, orale Thrombozytenaggregationshemmer, Insulin, und orale Antidiabetika am häufigsten ursächlich beteiligt. Zwei Drittel der Hospitalisationen waren Folge einer unbeabsichtigten Überdosierung und wären somit prinzipiell vermeidbar gewesen.

### Literatur:

- [1] Budnitz DS et al. Emergency hospitalisations for adverse drug reactions in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002-12
- [2] Steurer J. Vier Medikamentengruppen verursachen zwei Drittel aller nebenwirkungsbedingten Notfall-Hospitalisationen bei älteren Menschen. [www.evimed.ch/AGORA/HTZ000/downloads/rehosp.pdf](http://www.evimed.ch/AGORA/HTZ000/downloads/rehosp.pdf) (20.2.2012)
- [3] Lazarou J et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5
- [4] Anon. Dabigatran (Pradaxa) – überwiegt der Nutzen oder der Schaden? *a-t* 2011; 42: 103-4
- [5] Anon. ACCORD und ADVANCE – zur Nutzen-Schaden-Bilanz der normnahen Blutzuckereinstellung bei Typ-2-Diabetes. *a-t* 2008; 39: 73-6



Teila

# INFORMATIONEN DER KV BADEN-WÜRTTEMBERG UND DER LANDESVERBÄNDE DER KRANKENKASSEN IN BADEN-WÜRTTEMBERG

## Wer sind die Arbeitsgruppen Arzneimittel und Heilmittel?

Mitglieder sind niedergelassene Ärzte, Apotheker, Ärzte, Mitarbeiter und Physiotherapeuten der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg, der Landesverbände der Krankenkassen in Baden-Württemberg sowie des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK) in Baden-Württemberg.

Die Arbeitsgruppen erstellen Informationen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise und erfüllen somit den gesetzlichen Auftrag nach Paragraph 73 Absatz 8 SGB V.

Diese Empfehlungen werden auch von den Prüfungsgremien im Rahmen von Prüfverfahren (unter anderem Richtgrößenprüfung, Prüfung nach Durchschnittswerten) zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit zugrunde gelegt.

Jeder Arzt haftet medizinisch und wirtschaftlich für die Verordnung von Arzneimitteln und Heilmitteln. Die Kosten der Mittel gehen in vollem Umfang in das Richtgrößenvolumen ein. Bei einer Überschreitung des Richtgrößenvolumens von über 15 Prozent wird ein Prüfverfahren eingeleitet, bei einer Überschreitung von über 25 Prozent droht ein Regress. Ein Herausrechnen der Kosten im Vorfeld ist nicht möglich. Die Anerkennung von Praxisbesonderheiten kann nur durch die Prüfungsgremien erfolgen.

Nähere Informationen entnehmen Sie bitte der Broschüre „Wegweiser Wirtschaftlichkeitsprüfung“. Weitere Informationen – auch zu den Änderungen vom 1. Januar 2008 – erhalten Sie auf der Homepage der KVBW: [www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de).

## Protonenpumpeninhibitoren (PPI): Empfehlungen für die Verordnungspraxis

### Indikationen & Dosierungen

- Die **Langzeitbehandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung** wird als „On-demand“-Therapie (= bedarfsadaptierte Therapie) mit PPI oder als Dauertherapie mit halber Standarddosierung durchgeführt. Bei Non-Respondern sollte die Compliance geprüft werden. Eine Dosiserhöhung auf das Doppelte bis Dreifache ist möglich, gegebenenfalls kann diese auf zweimal täglich gesplittet werden (mit zusätzlicher Abenddosierung). Auch ein Therapieversuch mit hochdosiertem Esomeprazol ist möglich. Wiederholte Beratung hinsichtlich Lebensstiländerung. Die Kombination von PPI mit anderen Antirefluxtherapeutika wird nicht empfohlen [6], [10], [13], [16], [21].
- **Ulkus-Prophylaxe bei NSAR-Behandlung:** Risikopatienten lassen sich folgendermaßen identifizieren: älter als 60 Jahre, männlich, frühere GIT-Blutung oder gastroduodenale Ulzera, orale Antikoagulation, Einnahme von Kortikosteroiden [10]. PPI sind hier Mittel der Wahl. Das Ausweichen auf H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten wird nicht empfohlen, da die Wirkungsdauer begrenzt ist und der Preisunterschied marginal ist. Es sollte möglichst eine Dauertherapie mit halber Standarddosierung angestrebt werden und nur bei unzureichender Wirkung erhöht werden (im Sinne einer „Step-up“-Therapie) [9], [16], [18], [21].
- Für die **funktionelle Dyspepsie** und andere „**weiche Indikationen**“ wie Asthma, dentale Erosionen, Leberzirrhose und andere sind PPI nicht zugelassen („off label use“) und sollten allenfalls kurzfristig eingesetzt werden. Patienten sollten auf OTC-Verfügbarkeit hingewiesen werden. Bei leichten Beschwerden können alternativ auch Antazida oder H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten zur Kurzzeitbehandlung empfohlen werden [9], [16].
- Von den insgesamt fünf Wirkstoffen der Gruppe "PPI" sind lediglich Omeprazol- und Pantoprazol-Präparate rezeptfrei erhältlich (**OTC-Status**). Die Abgabe ist auf maximal 14 Stück (entsprechend einer N1-Packung) beschränkt; Langzeitbehandlungen sollten unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.
- Leitlinienempfehlung: **„Step-down“-Therapie** wird häufig nicht konsequent umgesetzt, mit der Folge einer zu hoch dosierten Dauertherapie. Zu Beginn der Therapie bis zum Abklingen der Akutsymptomatik sollte bei symptomatischer Refluxerkrankung oder Ulkus die in der jeweiligen Fachinformation eines Präparates empfohlene höhere Dosierung eingehalten, aber zeitlich limitiert werden (in der Regel vier bis acht Wochen). Die Initialtherapie eines Helicobacter-pylori-positiven Ulkus sollte ebenfalls hoch dosiert erfolgen; langfristig hohe Dosierungen sind beim Zollinger-Ellison-Syndrom unabdingbar [4], [9], [10], [16].
- Obwohl noch nicht in Studien ausreichend evaluiert, erscheint eine ausschleichende Beendigung bei mehr als achtwöchiger PPI-Dauertherapie vorteilhafter als das abrupte Absetzen (Vermeidung eines sog. **Rebound-Effekts**). Ein Auslassversuch sollte – insbesondere bei Vorliegen einer Refluxkrankheit – in jährlichen Abständen unternommen werden [1].
- Hinterfragen der **PPI-Entlassmedikation nach stationärem Aufenthalt** hinsichtlich Dosierung und Fortführung. Hinweise auf gesicherte Indikationen für die PPI-Verordnung werden im Entlassbrief meist nicht erwähnt. Häufigster Verordnungsgrund: Vermeidung von Stressulcera, insbesondere bei Aufenthalt auf Intensivstation [9], [21].

### Interaktionen

- Bei Kombinationstherapie von PPI mit Clopidogrel und/oder ASS wird die zeitlich getrennte Einnahme – zum Beispiel PPI morgens und Anti-thrombotikum abends – wegen möglicher Interaktionen empfohlen [17], [22].
- Bei Patienten, die im Rahmen einer Osteoporosetherapie Bisphosphonate einnehmen, sollte die gleichzeitige PPI-Dauerverordnung kritisch überdacht werden, da die Risikominderung für Frakturen durch die Komedikation möglicherweise aufgehoben wird [2], [21], [23].

### Ökonomische Faktoren<sup>1</sup>

- Für die klassischen Indikationen bewährt sich nach wie vor, generisches Omeprazol als Leitsubstanz heranzuziehen (preisgünstigstes Präparat in Standarddosierung), alternativ generisches Pantoprazol.

- Präparate mit MUPS-Technologie (Antra MUPS®, Nexium MUPS®) sind hinsichtlich ihrer Wirksamkeit nicht überlegen, aber aus praktischen Gesichtspunkten bei PEG-Patienten sinnvoll. Preisgünstige generische Arzneimittel (Bsp. Omep MUT®) sollten vorgezogen werden.
- Eradikationsbehandlung bei *Helicobacter pylori*: Die Kombination generischer Monotherapeutika ist im Vergleich zu Kombinationspräparaten deutlich preiswerter und flexibel einzusetzen.

### Weitere Informationen

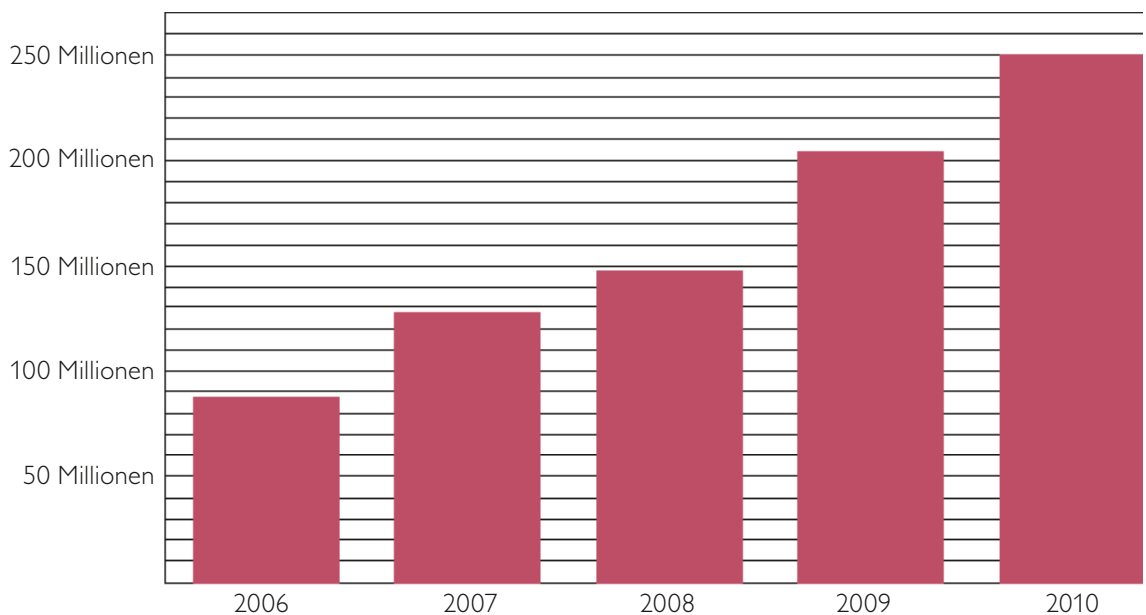
Die KVBW wird Sie zukünftig in der Frühinformation Arzneimittel über Ihr Verschreibungsverhalten bei den PPI informieren.

Anmerkungen:

<sup>1</sup> Quelle: Datenanalysen des MDK BW, Aktuelle Preisinformationen aus der Lauer-Taxe

### Entwicklung der verordneten Wirkstoffmenge bei Protonenpumpenhemmern

DDD



Datenquelle: MDK Baden-Württemberg

Literaturverzeichnis:

- [1] A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH (Hrsg.) Protonenpumpenhemmer: Beschwerderebound nach Absetzen? Arznei-Telegramm 2009, Jg. 40, Nr. 10
- [2] A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH (Hrsg.) Nochmals: Knochenbrüche unter Protonenpumpenhemmer. Arznei-Telegramm 2010, Jg. 41, Nr. 6
- [3] Delaney BC et al. Initial management strategies for dyspepsia. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003: Issue 2, Art.No.: CE001961. DOI 10.1002/14651858. CD001961
- [4] Fischbach W et al. S3-Leitlinie "Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit" der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Z Gastroenterol. 2009, 47: 68-102
- [5] Gundling F et al. Sind die verschiedenen Protonenpumpenhemmer gleichwertig? Arzneimittel-, Therapie-Kritik & Medizin und Umwelt (2010/Folge 3), S635-642
- [6] Gysling E et al. Esomeprazol. Pharma-Kritik Jahrgang 23, Nr. 11, 2002
- [7] Häussler B (Hrsg.) Arzneimittel-Atlas 2010; Urban & Vogel; Kap. 5.1 Mittel bei säurebedingten Erkrankungen
- [8] Kirchheiner J et al. Relative potency of proton-pump inhibitors – comparison of effects on intragastric pH. Eur J Clin Pharmacol. 2009, 65: 19-31
- [9] Kochen M et al. Protonenpumpenhemmer: Informationen zur rationalen Arzneitherapie in der hausärztlichen Praxis. Arznei-Telegramm 2006, Jg. 37, Nr. 11
- [10] Koop H et al. S3-Leitlinie „Gastroösophageale Refluxkrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); Z Gastroenterol 2005 43: 163-164; Bem. Gültigkeit abgelaufen
- [11] Kostner. S Vergleich zwischen den verschiedenen Protonenpumpenhemmern. Deutscher Ärzte-Verlag, Z Allg Med 2011; 87 (5)
- [12] Krome S. Clostridium difficile: Rückfallrisiko durch Protonenpumpenhemmer erhöht. Deutsche Med. Wochenschrift 2010; 135, Nr. 27
- [13] Lochner S et al. Nichtansprechen auf Protonenpumpenhemmer bei gastroösophagealer Refluxkrankheit. Deutsche Med. Wochenschrift 2009; 134: 1956
- [14] Lochner S et al. Wirkverlust oraler Protonenpumpenhemmer durch Tablettenteilen? Deutsche Med. Wochenschrift 2011; 136: 910
- [15] Maag G. Aktuelle Daten zum GKV-Arzneimittelmarkt in Deutschland; Pharm. Ind. 73, Nr. 12: 2114-2117 (2011)
- [16] Petersen K-U et al. Protonenpumpenhemmer: Standort 2010, Verdauungskrankheiten Jahrgang 28, Supplement Nr. 1/2010, S1-S48
- [17] Rakowitz B. Protonenpumpenhemmer verringern Wirkung von ASS. Deutsche Med. Wochenschrift 2011; 136; Nr. 24
- [18] Rebhandl E et al. EbM-Guidelines für Allgemeinmedizin, Deutscher Ärzte-Verlag 2006
- [19] Schwabe U et al. Arzneiverordnungsreport 2011; Springer-Verlag; Kap. 32 Magen-Darm-Mittel und Laxantien
- [20] Tietze N. Auf den Magen geschlagen; Pharmazeutische Zeitung 10/2008; www.pharmazeutische-zeitung.de
- [21] Von Herrath D et al. Protonenpumpenhemmer: Zu häufige Verordnung und Risiken bei Dauertherapie. Der Arzneimittelbrief 2008, 42, 49
- [22] Von Herrath D et al. Interaktionen von Protonenpumpen-Hemmern und Clopidogrel was tun? Der Arzneimittelbrief 2009, 43, 73
- [23] Weitz B. Protonenpumpenhemmer erhöhen das Erkrankungsrisiko. Deutsche Med. Wochenschrift 2007; 132, Nr. 28/29

# IMPRESSUM

## Verordnungsforum 22

### Herausgeber

Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg  
Albstadtweg 11, 70567 Stuttgart

### Redaktion

Dr. med. Norbert Metke (verantwortlich)  
Karen Ebel  
Dr. med. Richard Fux  
Thomas Göckler  
Swantje Middeldorff  
Ute Noack  
Monica Sørum-Kleffmann  
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp  
Dr. med. Ewald Unteregger  
Dr. med. Michael Viapiano

### Autoren KVBW

Dr. med. Richard Fux  
Thomas Göckler  
Swantje Middeldorff  
Monica Sørum-Kleffmann  
Brigitte Strähle  
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp

### Autoren Teil 2

Dr. med. Franziska Kamp, MDK Baden-Württemberg

### Erscheinungstermin

April 2012

### Gestaltung und Realisation

KVBW

### Auflage

20.000

### Anmerkung:

Die Begriffe „Arzt“ und „Therapeut“ im Text stehen immer sowohl für die männliche als auch für die weibliche Berufsbezeichnung.

## **Glossar der Abkürzungen:**

AMG	Arzneimittelgesetz
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ARGE	Arbeitsgemeinschaft
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
BSG	Bundessozialgericht
C-CHC	chronische Hepatitis C
CYP-P450	Cytochrom-P450
DDD	Defined Daily Doses
EGS	European Glaucoma Society
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GIT	Gastrointestinaltrakt
GOP	Gebührenordnungsposition
HBV	Hepatitis B Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAK	Management Akademie der KVBW
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
MUPS	Multiple Unit Pellet System
NMH	niedermolekulares Heparin
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
OTC	„over the counter“ – Synonym für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
P-gp	P-Glycoprotein
PPI	Protonenpumpenhemmer
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SI-RL	Schutzimpfungs-Richtlinie
SSB	Sprechstundenbedarf
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
TVT	tiefe Venenthrombose
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VKOR	Vitamin-K-Epoxid-Reduktase

[www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de)

Alles Gute.

