

Verordnungsforum 39

JULI 2016

NEUE PFEILE IM KÖCHER?
PCSK9-INHIBITOREN AUF DEM PRÜFSTAND

MEILENSTEINE: EINE KURZGESCHICHTE
ÜBER DIE 10 WICHTIGSTEN ARZNEISTOFFE

SOMMER:
WANN IST SCHWITZEN KRANKHAFT?

Alles Gute.

KVBW 

Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg

Inhalt

3	Vorwort	35	SPRECHSTUNDENBEDARF
4	ARZNEIMITTEL	35	_ SSB-Sprechstunde
4	Pharmakologie	36	SCHUTZIMPFUNGEN
4	_ Lipidsenkung	36	_ Grippeimpfung: Update 2016/2017
9	_ Wann ist Schwitzen eine Krankheit?	40	WEITERE VERORDNUNGSGEBIETE
14	_ Muskelrelaxantien bei Rückenschmerzen?	40	_ Aktuelle Informationen zur Krankenbeförderung
16	_ Interaktion zwischen Rivaroxaban und Digitoxin	42	SERVICE
17	_ Behandlung von Kopfläusen	42	_ Neues auf www.kvbawue.de
21	_ Meilensteine der Arzneistoffentwicklung		
24	Verordnungspraxis		
24	_ Neue Liste: Substitutionsausschluss		
26	_ Sacubitril/Valsartan (Entresto®)		
30	_ Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG		

Vier Symbole geben schnelle Orientierung über die inhaltlichen Schwerpunkte der Texte:

-  Wissenschaft und Pharmakologie
-  Zahlen – Daten – Fakten
-  Wirtschaftliche Verordnung
-  Richtlinien und Bestimmungen

Vorwort



Es ist Sommer ...

... doch von Sommerpause ist in der KVBW wenig zu spüren. Wir sind mittendrin in den Verhandlungen für die neuen Regelungen, die die Richtgrößen für die Arzneimittel-Verordnungen ablösen werden. Sie wissen ja: Der Gesetzgeber in Berlin hat uns die Gelegenheit gegeben, für Baden-Württemberg eine regionale Alternative zu den bisher geltenden, mengenbegrenzenden Richtgrößen zu finden.

In den Verhandlungen mit den Krankenkassen und der ARGE Wirtschaftlichkeitsprüfung kristallisiert sich eine Lösung heraus, die einen fachgruppenspezifischen Richtwert und einen praxisindividuellen Orientierungswert (PiO) kombiniert. Der PiO soll dann zur Anwendung kommen, wenn der Richtwert überschritten wird. Er bildet die spezifische Morbidität einer Praxis ab. Mit dieser Lösung hoffen wir, dass das völlig unterschiedliche Morbiditätsspektrum der Praxen besser als vorher berücksichtigt werden kann.

Und auch in Sachen Heilmittel-Verordnung ist glücklicherweise Entspannung in Sicht. Ab 2017 werden aus den bisherigen „Praxisbesonderheiten“ die „besonderen Verordnungsbedarfe“. Sie gehen faktisch nicht mehr in die Richtgrößen ein. Die neue Diagnoseliste, die Sie bei der Wirtschaftlichkeitsprüfung entlastet, ist deutlich erweitert worden: Es kamen geriatrische Syndrome, Entwicklungs- und Sprachstörungen bei Kindern, rheumatische Erkrankungen und viele weitere hinzu.

Sowohl über die Regelungen, die die Richtgrößen ablösen werden, als auch über die neuen Möglichkeiten der Heilmittel-Verordnungen werden wir Sie im Herbst detailliert informieren. Unser Verordnungsforum im Oktober wird sich ausführlich diesen Themen widmen. Außerdem planen wir wieder eine „Tour de Ländle“ – eine Veranstaltungsreihe, die nur diesen Themen vorbehalten sein wird.

Sollten Sie bis dahin Fragen haben, dann rufen Sie uns an oder schreiben Sie uns: verordnungsforum@kvbawue.de.

Nun wünsche ich Ihnen noch einen schönen Sommer und hoffe, Sie können sich eine Auszeit gönnen. Verdient haben Sie sie allemal – durch Ihren immerwährenden Einsatz für die Menschen in Ihrer Praxis, bei kaum noch akzeptablen Rahmenbedingungen.

Herzlichst Ihr

Dr. Norbert Metke
Vorsitzender des Vorstandes

Lipidsenkung

„LDL-Cholesterin zu senken ist gut, aber wie und bei wem?“ Diese Frage stellen sich, wie viele andere auch, die Kommentatoren des *New England Journal of Medicine*, als dort im April 2015 zwei Studien publiziert werden [1]. In der Langzeitstudie ODYSSEY LONG TERM [2] wurde Alirocumab, in der OSLER [3] wurde Evolocumab untersucht. Deutliche Reduktionen von LDL-Cholesterin (um 62 Prozent [2] und 61 Prozent [3]) wurden hier jeweils erreicht.

PCSK9-Inhibition

Evolocumab und Alirocumab sind subkutan applizierte humane monoklonale IgG1-Antikörper, die an das Enzym Proproteinconvertase-Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) binden. PCSK9 bindet an die LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche von Hepatozyten und fördert damit den Abbau des LDL-Rezeptors, der die Beseitigung von LDL-Cholesterin aus dem Blut vermittelt, in der Leber. PCSK9-Inhibitoren verhindern diese Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor und damit den Abbau des Rezeptors; auf diese Weise kann mehr LDL-Cholesterin aus dem Blut entfernt werden.

Die derzeit zugelassenen Anwendungsgebiete sind nach den aktuellen Fachinformationen [4] von Evolocumab (Fachinformation Repatha® Juli 2015) und Alirocumab (Fachinformation Praluent® September 2015):

- a. Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie: bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie
 - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
 - allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.
- b. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie: Evolocumab, nicht jedoch Alirocumab, wird außerdem bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholes-

terinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Mai 2016 einen Beschluss zur Nutzenbewertung von Alirocumab publiziert [5]. Danach ist ein Zusatznutzen nicht belegt für die Behandlung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie

- für Patienten, für die Statine infrage kommen,
- für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt,
- für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Für Evolocumab liegt ein analoger Beschluss des G-BA vom 9. März 2016 vor [6].

Damit stehen Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit derzeit im Zentrum der derzeit zugelassenen Anwendung. Vor diesem Hintergrund ist eine Studie von Interesse, in der in einer 24-Wochen-Studie bei Patienten mit Statin-Intoleranz aufgrund muskulärer Nebenwirkungen die Behandlung mit Evolocumab zu einer deutlicheren LDL-Cholesterin-Senkung als Ezetimib führte [7].

Akutes Koronarsyndrom (ACS): Die Autoren einer aktuellen Übersichtsarbeit postulieren gute Gründe für die mögliche Verwendung von PCSK9-Antikörpern bei Patienten mit ACS und unterstreichen die Notwendigkeit für weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet [8].

Diabetes mellitus Typ 2 (DM2): Diese Patientengruppe ist von besonderer Relevanz [11]. Evolocumab reduziert die atherogenen Lipoproteine bei Patienten mit DM2 deutlich – eine Wirkung, die über alle Subgruppen konsistent und ähnlich derer ist, die bei Patienten ohne DM2 beobachtet wird [9]. Momentan ist die PCSK9-Inhibition bei DM2 vielversprechend, jedoch noch nicht bereit für die weitverbreitete Anwendung [10].

Angesichts der bisher fehlenden Endpunktstudien – deren Ergebnisse werden für das Frühjahr 2017 erwartet

Verordnungseinschränkung für PCSK9-Hemmer

Zu den neuen PCSK9-Hemmern Alirocumab und Evolocumab plant der G-BA, eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit in Anlage III AM-RL zu verankern. In einer neuen Nr. 35a soll geregelt werden, dass diese Wirkstoffe nicht verordnungsfähig sind, wenn sie mit Mehrkosten im Vergleich zu den bisherigen Lipidsenkern verbunden sind.

Ausnahmen hiervon sind vorgesehen für Patienten mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind, oder mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen von einer Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese ausgegangen werden kann. Hierbei muss eine vaskuläre Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) gesichert sein und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus, GFR <60 ml/min) vorliegen.

Außerdem ist vorgesehen, dass die Einleitung und Überwachung der Therapie mit PCSK9-Hemmern nur durch Kardiologen, Nephrologen, Endokrinologen, Angiologen oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen kann.

Die genannten Beschlussinhalte sind zum Zeitpunkt der Drucklegung noch nicht in Kraft getreten [41].

– sollte der Einsatz von PCSK9-Inhibitoren derzeit auf Patienten mit sehr hohem Risiko und deutlicher Distanz zum Zielwert beschränkt werden. Dies trifft nach Ansicht des Autors einer aktuellen Übersichtsarbeit [11] sowohl für Nichtdiabetiker wie auch für diabetische Patienten zu.

Die mit den PCSK9-Inhibitoren in den beiden oben genannten Studien [2, 3] erreichte Reduktion des LDL-Cholesterins sind ohne Zweifel eindrucksvoll. Für sich allein genommen ist das LDL-Cholesterin ein Labor- und damit ein Surrogatparameter. Der klinische Nutzen wird entscheidend sein.

Wie bei neuen Arzneimitteln nicht anders zu erwarten ist, sind derzeit noch zahlreiche weitere Fragen zu PCSK9-Inhibitoren unbeantwortet. Neben der klinischen Wirksamkeit in bestimmten Indikationen gehören dazu auch die Verträglichkeit und Sicherheit. Beispielsweise hat die US-amerikanische FDA als Zulassungsaufgabe die weitere Klärung eines potenziellen Signals für eine etwaige diabetogene Wirkung angeordnet [12].

Der Direktor der British Heart Association wird mit der Aussage zitiert: „PCSK9-Inhibitoren sind eindeutig sehr wirksam in der Cholesterin-Reduktion; wir haben aber bislang keine Evidenz dafür, dass sie Herzattacken und Schlaganfälle verhindern, und sie sind sehr teuer.“ [13]

Gibt es also „neue Pfeile im Köcher“ für das Ziel der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Hochrisikopatienten, wenn Statine nicht ausreichen [1]? PCSK9-Inhibitoren scheinen derzeit auf dem Weg zu sein, solche Pfeile zu werden. Bococizumab, ein weiterer PCSK9-Inhibitor, wird derzeit in klinischen Studien untersucht [15-17].

„Lots of work done, lots more to do.“ Dieser Titel eines Kommentars [14] beschreibt den gegenwärtigen Kenntnisstand zu den PCSK9-Inhibitoren kurz und treffend.

Fazit PCSK9-Inhibitoren

- PCSK9-Inhibitoren konnten noch keinen Eingang in die derzeit gängigen Leitlinien finden.
- PCSK9-Inhibitoren sind in ihrer Wirkung auf den Surrogatparameter LDL-Cholesterin beeindruckend wirksam, der Nutzen auf klinische Endpunkte ist noch unbekannt.
- Vor diesem Hintergrund ist die Verordnung derzeit nur in Ausnahmefällen sinnvoll.
- Bei allen anderen zugelassenen Indikationen ist die Verordnung von PCSK9-Inhibitoren unwirtschaftlich und kann grundsätzlich Regressanträge nach sich ziehen.

Weitere aktuelle Aspekte der medikamentösen Lipidsenkung

Kognitive Beeinträchtigung durch Statine?

Im Jahr 2012 war der Verdacht aufgetreten, dass Statine das Gedächtnis schädigen können [19]. Neuere Befunde sprechen nicht für einen solchen Zusammenhang [20, 21], lassen jedoch aus unterschiedlichen methodischen Gründen auch den Ausschluss eines solchen Zusammenhangs nicht zu. In einer pharmakoepidemiologischen Untersuchung fand man eine starke Assoziation zwischen Statin-Gebrauch und akuter Gedächtnisverschlechterung in den ersten 30 Tagen nach Therapiebeginn. Dasselbe wurde auch für Nicht-Statin-Lipidsenker beobachtet. Dies könnte also entweder ein Effekt unabhängig von der Wirkstoffklasse sein oder auf einer Verzerrung (Bias) bei der Detektion – und somit nicht auf einem Kausalzusammenhang – beruhen [22].

CETP-Inhibitoren

CETP vermittelt den Austausch von Triglyceriden und Cholesterinestern zwischen Lipoproteinen. Die klinische Entwicklung der Cholesteryl-Ester-Transfer-Protein- (CETP-) Inhibitoren ist bislang enttäuschend verlaufen [18]. Die Hypothese, dass CETP-Hemmung atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen reduziert, ist derzeit noch nicht geprüft. Die Zukunft der CETP-Hemmung als eine kardioprotektive Strategie wird vom Ausgang der laufenden REVEAL-Studie mit Anacetrapib abhängen [35, 36].

Für Dalcetrapib soll eine Phase-III-Studie durchgeführt werden, in der Patienten mit akutem Koronarsyndrom und einem spezifischen genetischen Profil untersucht werden [23]. In einer klinischen Studie hatte Dalcetrapib das HDL-Cholesterin um etwa 30 Prozent erhöht, jedoch das LDL-Cholesterin nicht erniedrigt [25]. Für Patienten mit statinassozierten Muskelsymptomen sieht die European Atherosclerosis Society – außer für die PCSK9-Inhibitoren – derzeit ein Potenzial für CETP-Inhibitoren [24].

Welches leitliniengerechte Vorgehen soll gewählt werden?

Es gibt mittlerweile eine „Myriade“ von (nicht harmonisierten) Leitlinien zur Lipidsenkung und in der Folge nochmals zahlreiche Übersichtsarbeiten, Stellungnahmen [z. B. 28] und Kommentare dazu, auch kritische, sowie zum Bedarf, diese Leitlinien zu harmonisieren [26].

Die derzeit wichtigste Leitlinie stammt aus dem Jahr 2013 vom American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) [27]. In einem pragmatischen Blick auf diese Leitlinie wurden im Jahre 2014 die Merkmale und Kernpunkte zusammengefasst [29].

Die 2013 ACC/AHA-Leitlinien basieren wesentlich auf kontrollierten randomisierten Studien, die weitgehend mit fixen Dosen von Statinen bei Patientengruppen mit Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (definiert als nichttödliche Myokardinfarkte, Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit oder nichttödlichem Schlaganfall) durchgeführt wurden. Damit hat die Expertengruppe vier Subgruppen von Patienten identifiziert, für die der Nutzen klar über das Risiko überwiegt; das sind die Gruppen mit

- a. klinisch offensichtlicher atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung,
- b. primären LDL-Cholesterin-Spiegeln von mindestens 190 mg/dl,
- c. Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und einem LDL-Cholesterin-Spiegel von 70 mg/dl oder höher oder
- d. einem 10-Jahres-Risiko einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung von mindestens 7,5 % (entsprechend den neuen Kohortengleichungen) und einem LDL-Cholesterin-Spiegel von mindestens 70 mg/dl.

Ärzte werden, wenn sie den neuen 2013 ACC/AHA-Leitlinien folgen, beträchtliche Veränderungen in den Handlungsmustern feststellen [29], inklusive

- a. Verzicht auf cholesterinsenkende Therapie bei bestimmten Patientengruppen,
- b. Streichen routinemäßiger LDL-Cholesterin-Spiegelbestimmungen bei Patienten unter Statin-Therapie, weil auf Zielkonzentrationen (target levels) keine Betonung mehr liegt,
- c. Meiden von Nicht-Statinen zur LDL-Cholesterin-Senkung bei Patienten, die Statine vertragen,
- d. zurückhaltende Verwendung von Statinen bei Patienten über 75 Jahre, die keine klinische atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung haben,
- e. verringerte Verwendung von Surrogatmarkern wie CRP oder Calcium-Scores und
- f. die Verwendung eines neuen Risikokalkulators [34], der letztendlich größere Patientenzahlen einer Statin-Behandlung zuweisen wird.

Der Vergleich dieser amerikanischen mit den europäischen 2011-ESC-Dyslipidämie-Leitlinien [37] ergibt sowohl Gemeinsamkeiten als auch deutliche Unterschiede [38, 39]. Ob die „Treat to Target“- oder die „Fire and Forget“-Strategie für die Patienten besser ist, bleibt solange eine unbeantwortete Frage, bis beide Strategien direkt prospektiv verglichen werden.

Verordnungseinschränkung für Lipidsenker

Aus dem empfohlenen Verzicht auf eine cholesterinsenkende Therapie bei bestimmten Patientengruppen hat der G-BA eine Verordnungseinschränkung für Lipidsenker abgeleitet – siehe Nr. 35 Anlage III AM-RL. Darin ist geregelt, dass Lipidsenker in der Primärprophylaxe nicht zulasten der GKV ordnungsfähig sind, außer wenn ein hohes kardiovaskuläres Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) vorliegt (zum PROCAM-Score siehe auch Verordnungsforum 37, Seite 15) [40].

Hat die Choosing wisely™-Initiative („gemeinsam klug entscheiden“) die lipidsenkende Pharmakotherapie schon adressiert?

Die Choosing wisely™-Initiative wurde im Jahr 2012 von einer Stiftung des American Board of Internal Medicine (ABIM) ins Leben gerufen [32, 33]. Die medizinischen Fachgesellschaften wurden aufgefordert, fünf diagnostische und/oder therapeutische Maßnahmen aufzuzeigen, die in bestimmten Fällen zu unterlassen sind. Dadurch sollte die Diskussion zwischen Patienten und ihren Ärzten über die Sinnhaftigkeit von medizinischen Maßnahmen angeregt und unsinnige Therapien vermieden werden. Die häufigsten Diagnosen im niedergelassenen Bereich sind Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie [30].

Zur Lipidsenkung gibt es in der Choosing wisely™-Initiative erste Aktivitäten, zum Beispiel Literaturübersichten zur Gruppe der älteren Patienten [30]. So weisen beispielsweise die Ergebnisse einer pragmatischen Studie in die Richtung, dass die Beendigung einer Statin-Medikation bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung bei limitierter Prognose unbedenklich ist und mit einem Nutzen wie verbesserter Lebensqualität und weniger Verwendung von Nicht-Statinen verbunden sein kann [31].

Literatur

- [1] Stone NJ, Lloyd-Jones DM: Lowering LDL cholesterol is good, but how and in whom? *N Engl J Med* 2015 Apr 16; 372(16): 1564-5
- [2] Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al.: ODYSSEY LONG TERM Investigators: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015 Apr 16; 372(16): 1489-99
- [3] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al.: Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators: Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015 Apr 16; 372(16): 1500-9
- [4] Fachinformationen Repatha® (Juli 2015) bzw. Praluent® (September 2015): www.fachinfo.de (Zugriff am 10.05.2016)
- [5] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alirocumab. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194.pdf (Zugriff am 11.05.2016)
- [6] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Evolocumab. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2517/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_BAnz.pdf (Zugriff am 11.05.2016)

- [7] Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE et al.: GAUSS-3 Investigators: Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016 Apr 19; 315(15): 1580-90
- [8] Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ et al.: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: A narrative review. *Ann Intern Med* 2016 May 3; 164(9): 600-7
- [9] Sattar N, Preiss D, Robinson JG et al.: Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 May; 4(5): 403-10
- [10] Santos RD: PCSK9 inhibition in type 2 diabetes: so far so good, but not there yet. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 May; 4(5): 377-9
- [11] Parhofer KG: PCSK9-Inhibitoren bei Hypercholesterinämie. Neue Hoffnung für Patienten mit Diabetes mellitus? *Herz* 2016 May; 41(3): 217-23
- [12] Anon: Evolocumab (Repatha) diabetogen? *arznei-telegramm* 18. März 2016; 47: 32
- [13] Torjesen I: Alternatives to statins in intolerant patients do lower cholesterol, study finds. *BMJ* 2016; 353: i1926
- [14] Lauer MS: PCSK9 inhibitors: Lots of work done, lots more to do. *Ann Intern Med* 2016; 164: 624-5
- [15] Reichert JM: Antibodies to watch in 2016. *MAbs* 2016 Feb-Mar; 8(2): 197-204
- [16] Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A et al.: Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2015 May 1; 115(9): 1212-21
- [17] Sible AM, Nawarskas JJ, Anderson JR: PCSK9 Inhibitors: An innovative approach to treating hyperlipidemia. *Cardiol Rev* 2016 May-Jun; 24(3): 141-52
- [18] Overbeck P: CETP-Hemmer: Als personalisierte Therapie noch zu retten? *Kardiologie.org*. <http://www.kardiologie.org/cetp-hemmer-als-personalisierte-therapie-noch-zu-retten-/10046636>
- [19] Grätzel P: LDL-Cholesterinsenkung: Neuer Schwung für ein altes Therapieprinzip? *Dt Arztebl* 2016 (11. März); 113(10): A436-39
- [20] Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ et al.: Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2015 Mar; 30(3): 348-58
- [21] Richardson K, Schoen M, French B et al.: Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 159(10): 688-97
- [22] Strom BL, Schinnar R, Karlawish J et al.: Statin therapy and risk of acute memory impairment. *JAMA Intern Med* 2015 Aug; 175(8): 1399-405
- [23] Tardif JC, Rhéaume E, Lemieux Perreault LP et al.: Pharmacogenomic determinants of the cardiovascular effects of dalcetrapib. *Circ Cardiovasc Genet* 2015 Apr; 8(2): 372-82
- [24] Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al.: European Atherosclerosis Society Consensus Panel: Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015 May 1; 36(17): 1012-22
- [25] Ray KK, Ditmarsch M, Kallend D et al.: dal-ACUTE Investigators: The effect of cholesteryl ester transfer protein inhibition on lipids, lipoproteins, and markers of HDL function after an acute coronary syndrome: the dal-ACUTE randomized trial. *Eur Heart J* 2014 Jul 14; 35(27): 1792-800
- [26] Bennet CS, Dahagam CR, Virani SS et al.: Lipid management guidelines from the Departments of Veteran Affairs and Defense: A critique. *Am J Med* 2016 May 3. pii: S0002-9343(16)30450-8
- [27] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al.: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014 Jul 1; 63(25 Pt B): 2889-934
- [28] Klose G, Beil FU, Dieplinger H et al.: Neue AHA- und ACC-Leitlinie zur Risikoreduktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch Cholesterinsenkung. Stellungnahme der D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V., der Österreichischen Atherosklerose Gesellschaft und der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) der Schweizer Gesellschaft für Kardiologie. *Internist (Berl)* 2014 May; 55(5): 601-6
- [29] Keaney JF Jr, Curfman GD, Jarcho JA: A pragmatic view of the new cholesterol treatment guidelines. *N Engl J Med* 2014 Jan 16; 370(3): 275-8
- [30] Dovjak P: Choosing wisely in case of hypertension, diabetes and hyperlipidemia in older patients. *Wien Med Wochenschr* 2016 Apr; 166(5-6): 166-72
- [31] Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr et al.: Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015 May; 175(5): 691-700
- [32] Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V.: Möglichkeiten und Grenzen einer Choosing Wisely Initiative. Zuletzt verändert 22.09.2014. www.ebm-netzwerk.de/was-wir-tun/themenportale/gemeinsam-klug-entscheiden/ziel-inhalt
- [33] Choosing Wisely. An Initiative of the ABIM Foundation: www.choosing-wisely.org/wp-content/uploads/2015/04/About-Choosing-Wisely.pdf
- [34] American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACCP): 2013 Guidelines Tools. CV Risk Calculator. http://professional.heart.org/professional/GuidelinesStatements/PreventionGuidelines/UCM_457698_Prevention-Guidelines.jsp
- [35] Barter PJ, Rye KA: Cholesteryl ester transfer protein inhibition is not yet dead-pro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016 Mar; 36(3): 439-41
- [36] Sinning D, Leistner DM, Landmesser U: Einfluss der Lipidstoffwechselparameter auf die Entstehung und Progression der koronaren Herzkrankung. Ein Update. *Herz* 2016 Jun; 41(4): 273-80
- [37] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011 Jul; 32(14): 1769-818
- [38] Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM et al.: The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J* 2014 Apr; 35(15): 960-8
- [39] Pfetsch V, Sanin V, Koenig W: Lipidsenkende Therapie in Europa und den USA. Treat to Target oder Fire and Forget? *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 857-62
- [40] https://www.g-ba.de/downloads/83-691-411/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2016-07-01.pdf
- [41] https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2600/2016-06-02_AM-RL-III_Evolocumab.pdf

Wann ist Schwitzen eine Krankheit?

Gerade jetzt in den Sommermonaten bei heißen Temperaturen fließt der Schweiß. Schwitzen ist lebensnotwendig, da es sich um einen wichtigen Mechanismus zur Thermoregulation des Körpers handelt. Die Schweißproduktion wird allerdings nicht nur von Außentemperatur und körperlicher Aktivität, sondern auch von Stress und dem Hormonsystem beeinflusst. Eine verstärkte Schweißproduktion, unabhängig von Sommertemperaturen, eine **Hyperhidrosis**, kann die Lebensqualität für die Betroffenen stark einschränken.

Für die Schweißproduktion sind zwei Arten von Schweißdrüsen verantwortlich. Die ekkrinen Schweißdrüsen sitzen am ganzen Körper, insbesondere an Handflächen, Fußsohlen, in den Achselhöhlen und auf der Stirn. Sie sind für die Thermoregulation verantwortlich und werden über das sympathische Nervensystem gesteuert. Die apokrinen Schweißdrüsen sind nur im Intimbereich, in den Achselhöhlen und im Bereich der Brustwarzen vorhanden und entwickeln sich erst während der Pubertät.

Hyperhidrosis

Unter einer Hyperhidrose versteht man eine verstärkte Schweißproduktion der ekkrinen Schweißdrüsen, die über die notwendige Thermoregulation hinausgeht, verursacht durch eine sympathische Überstimulation. Man unterscheidet dabei zwischen einer generalisierten Hyperhidrose, die einen Großteil der Körperoberfläche betrifft, und einer fokalen Hyperhidrose, bei der nur bis zu drei Körperregionen betroffen sind. Die häufigsten fokalen Formen sind das übermäßige Schwitzen in den Achselhöhlen (axilläre Hyperhidrose), an den Handflächen (palmare Hyperhidrose) und an den Fußsohlen (plantare Hyperhidrose) [1].

Primäre Hyperhidrose

Bei der primären Hyperhidrose ist eine organische Ursache nicht erkennbar. Ein allgemeingültiger Labor- oder Messwert zum Nachweis oder Ausschluss einer Hyperhidrosis existiert nicht. Die Diagnose wird daher anhand der Anamnese unter folgenden Angaben nach der

Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) gestellt:

- Beginn der Symptome im Kindes- oder Jugendalter (<25 Jahre),
- Schwitzen ist temperaturunabhängig, unvorhersehbar und nicht willentlich kontrollierbar,
- fokales Auftreten an einer oder mehreren Stellen mit beidseitigem, symmetrischen Befall,
- Auftreten öfter als einmal pro Woche mit Beeinträchtigung im Alltag,
- kein vermehrtes Schwitzen während des Schlafes,
- positive Familienanamnese.

Die Leitlinie unterteilt die primäre Hyperhidrose in drei Schweregrade unter Berücksichtigung der Lokalisation: Hyperhidrosis axillaris (A), Hyperhidrosis palmoplantaris (P) (siehe Tabelle).

Schweregrade der primären Hyperhidrose

Grad I: Leichte Hyperhidrose	A+P: Deutlich vermehrte Hautfeuchtigkeit A: Axilläre Schwitzflecken mit 5 bis 10 cm Durchmesser
Grad II: Mäßig starke Hyperhidrose	A+P: Bildung von Schweißperlen A: Axilläre Schwitzflecken mit 10 bis 20 cm Durchmesser P: Schwitzen auf Palmae und Plantae begrenzt
Grad III: Starke Hyperhidrose	A+P: Schweiß tropft ab A: Axilläre Schwitzflecken mit >20 cm Durchmesser P: Schwitzen auch an dorsalen Fingern und Zehen sowie am seitlichen Rand von Hand und Fuß

Es existiert bisher keine einheitliche Abgrenzung zwischen Norm- und Hyperhidrose. Der Minor-Schweißtest markiert nur die schweißproduzierenden Areale, erlaubt aber keine quantitative Aussage. Gravimetrische Messungen

unterliegen starken Schwankungen durch innere und äußere Einflüsse und es liegen deshalb keine Normbereiche vor. Damit kann ausschließlich der behandelnde Arzt den Schweregrad einer primären Hyperhidrose beurteilen [2, 3].

Die verstärkte Schweißbildung ist nicht nur im sozialen und beruflichen Umfeld belastend, sondern führt durch die ständige Hautdurchfeuchtung auch zu Folgeerkrankungen wie Fußpilz, Warzen oder bakteriellen Hauterkrankungen [1].

Sekundäre Hyperhidrose

Die sekundäre Hyperhidrose tritt infolge einer Grunderkrankung auf. Beispiele für mögliche Ursachen einer sekundären Hyperhidrose sind das Klimakterium, hormonelle Erkrankungen wie Hyperthyreose oder Diabetes mellitus, konsumierende Erkrankungen wie Infektionen oder Malignome, verschiedene neurologische Erkrankungen oder Adipositas. Auch als Nebenwirkung von Arzneimitteln (insbesondere Glukokortikoide, Antibiotika, Antidepressiva) kann eine verstärkte Schweißproduktion auftreten. Bei einer sekundären Hyperhidrose führt in der Regel die Therapie der Grunderkrankung zu einer Besserung der Symptomatik. Für die Abgrenzung einer primären und sekundären Hyperhidrosis ist eine gezielte Anamneseerhebung notwendig [1-3].

Die DDG-Leitlinie zeigt unterschiedliche Therapieansätze auf, wobei nach einem Stufenschema unter Berücksichtigung der Lokalisation vorgegangen wird [2].

Topische Therapie

Als First-Line-Therapie ist eine topische Therapie bei der axillären sowie palmaren und/oder plantaren Hyperhidrosis mit Aluminiumchloridhexahydrat anzusehen. Aluminiumsalze führen durch Ausfällung zu Aluminium-Mucopolysaccharid-Komplexen und verschließen damit durch die Schädigung der Epithelzellen die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen. Laut Leitlinie soll Aluminiumchloridhexahydrat in Konzentrationen von 10 bis 30 Prozent eingesetzt werden. Häufig werden in der Apotheke individuelle Rezepturen hergestellt, wobei das Neue Rezeptur-Formularium (NRF)

hierzu drei verschiedene Rezepturen mit Konzentrationen von 10 bis 20 Prozent enthält.

Die Lösungen werden jeweils abends vor dem Schlafengehen aufgetragen, da nachts die Schweißbildung reduziert ist und so ein sofortiges Ausschwitzen des Salzes vermieden wird. Ein Behandlungsversuch über mehrere Wochen wird empfohlen [1, 2]. Irritationen können häufig auftreten und machen gegebenenfalls eine Reduktion der Behandlungsfrequenz oder den Einsatz eines milden topischen Kortikoids notwendig.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die Aluminiumaufnahme durch Antitranspirantien vor allem gesenkt werden kann, indem diese nicht unmittelbar nach der Rasur beziehungsweise bei geschädigter Achselhaut verwendet werden. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der erhöhten Aluminiumaufnahme durch Antitranspirantien und der Alzheimer-Krankheit beziehungsweise Brustkrebs konnte trotz einer Reihe entsprechender Studien aufgrund der inkonsistenten Datenlage wissenschaftlich bisher nicht belegt werden. Aus Sicht des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) besteht vor allem Forschungsbedarf hinsichtlich der tatsächlichen Aufnahmemenge von Aluminium über die Haut. Außerdem fehlen dem BfR Daten für eine Risikobewertung von Aluminium nach langfristiger dermalen Exposition. Erst mit solchen Informationen kann eine abschließende gesundheitliche Risikobewertung zu aluminiumhaltigen Antitranspirantien vorgenommen werden [4].

Insbesondere bei der palmaren und plantaren Form der Hyperhidrose wird die Leitungswasser-Iontophorese empfohlen. Dabei wird schwacher Gleichstrom für 10 bis 20 Minuten mittels Bädern mit reinem Leitungswasser durch Hände, Füße oder Achseln geleitet. Der genaue Wirkmechanismus ist allerdings nicht bekannt [2, 3].

Chemische Denervierung

Für stärkere Formen der axillären, palmaren und plantaren Hyperhidrose ist die chemische Denervierung mit Botulinumtoxin A eine effektive Therapie. Diese blockiert reversibel die cholinergen postganglionären sympathischen

Nervenfasern, so dass Acetylcholin nicht mehr freigesetzt wird und die Stimulation der Schweißdrüsen durch den Sympathikus unterbleibt. Dazu wird das Toxin in den hyperhidrotischen Hautbereichen intrakutan injiziert. Die Wirkung lässt allerdings nach etwa sechs Monaten wieder nach, so dass eine Neuinjektion erforderlich ist [1, 2]. Eine Studie aus dem Jahr 2013 mit 83 Patienten zeigte, dass die Wirkdauer mit zunehmender Zahl von Injektionen im Durchschnitt auf 2,73 Jahre, im Einzelfall bis zu 9 Jahre steigt [5]. Die einzige Zulassung für die Therapie der Hyperhidrose hat bis jetzt das Präparat Botox[®] für die Behandlung der Achselhöhlen. Der Einsatz an anderen Körperregionen oder anderer Präparate wie Dysport[®] oder Xeomin[®] erfolgt im Off-Label-Use [2].

Zu beachten ist auch, dass Botulinumtoxin A in den verschiedenen Präparaten in jeweils anderen Komplexen mit unterschiedlicher Aktivität vorliegt. Daher können die Präparate unabhängig von ihrer Zulassung nicht ohne Dosisanpassung gegeneinander ausgetauscht werden. Als Nebenwirkungen treten Schmerzen und Unverträglichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle auf [2]. Selten sind Antikörperbildungen gegen Botox A mit der Folge eines Wirkungsverlustes des Präparates.

Nach dem Therapiehinweis des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur wirtschaftlichen Ordnungsweise soll beachtet werden, dass bei der Therapie der axillären Hyperhidrosis eine strenge Indikationsstellung erforderlich ist. Bei einer Entscheidung für eine Therapie sollte ein Behandlungsversuch mit einer Aluminiumchlorid-Lösung generell vorangestellt werden. Operative Verfahren mit dem Ziel einer dauerhaften Lösung müssen erwogen und mit den Patienten als Alternativen diskutiert werden [6].

Systemische Therapie

Vor allem bei generalisierter Hyperhidrose ist eine systemische Therapie angezeigt, wobei anticholinerge Substanzen wie Bornaprin und Methantheliniumbromid nach der Leitlinie selten Mittel der Wahl sind. Beide Substanzen blockieren als Antagonisten an peripheren Acetylcholinrezeptoren die Stimulation der Schweißdrüsen durch den Parasympathikus. Typische anticholinerge Nebenwirkungen wie

Mundtrockenheit, Akkommodations- oder Miktionsstörungen sind beschrieben [1, 2].

Zugelassen für diese Indikation ist Bornaprin (Sormodren[®]). Das Parasympatholytikum ist ein vorwiegend zentral wirkendes Anticholinergikum, das kompetitiv an periphere und zentrale muskarinerge Acetylcholin-Rezeptoren bindet. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Verlauf der Erkrankung. Bei Hyperhidrosis kann auch eine kurzfristige, situationsbezogene Einnahme sinnvoll sein [7].

Methantheliniumbromid ist ein quaternäres Ammoniumderivat mit anticholinerger Wirkung. Es hemmt die Sekretion der Schweißdrüsen durch Blockade der Muskarinrezeptoren.

Eine multizentrische, randomisierte Studie mit 339 Patienten mit axillärer Hyperhidrosis zeigte bei 267 Patienten, die ausgewertet wurden, über einen Zeitraum von 28 Tagen, dass die Behandlung mit Methantheliniumbromid gegenüber Placebo zu einer signifikant reduzierten Schweißbildung sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität führte. Methantheliniumbromid ist dagegen bei palmarer Hyperhidrosis weniger wirksam [8]. Methantheliniumbromid (Vagantin RIEMSER[®]) ist daher nur zugelassen zur Anwendung bei persistenter exzessiver idiopathischer primärer Hyperhidrosis axillaris. Die Dauer der Einnahme richtet sich nach dem klinischen Bild, wobei zu einer Anwendungsdauer von mehr als vier Wochen keine Daten vorliegen [7].

Ebenfalls zu den systemisch angewendeten Antihidrotika zählt Salbei in Form von Tee oder Fertigarzneimitteln wie beispielsweise Sweatosan[®]. Der Einsatz beruht auf Erfahrungsberichten, meist erfolgt er alternativ oder als adjuvante Therapie [2].

Apothekenpflichtig?

Aluminiumchloridhexahydrat ist kein apothekenpflichtiger Wirkstoff. Die damit hergestellten Rezepturen sind apothekenpflichtige Arzneimittel. Bei Salbei als Wirkstoff in Sweatosan® handelt es sich um ein apothekenpflichtiges Arzneimittel.

In der Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie ist für diese Indikation keine Ausnahmeregelung genannt, so dass die topische Therapie mit Aluminiumsalzen und die systemische Anwendung mit Fertigarzneimitteln wie Sweatosan® für Jugendliche ab dem 12. Lebensjahr und Erwachsene keine Leistung der GKV ist [9].

Chirurgische Therapie

Eine radikale, meist irreversible Therapie der axillären Hyperhidrose stellt die chirurgische Therapie dar. Aufgrund vieler Nachteile wie Bewegungseinschränkungen und starker Narbenbildung ist eine komplette Exzision des schweißdrüsentragenden Hautareals in der Axilla nur im Einzelfall zu empfehlen.

Gute kosmetische Ergebnisse sind, sofern keine Komplikationen wie Hautnekrosen oder Lymphfisteln und Lymphzysten entstehen, mit der subkutanen Kürettage zu erzielen. Hierbei wird durch kleine Einschnitte die Hautschicht, in der die Schweißdrüsen lokalisiert sind, mit einer Kürette oder mit scharfem Löffel abgetragen. Wiederholungsoperationen sind hier möglicherweise notwendig.

Eine gewebeschonende Technik mit sehr guten kosmetischen Ergebnissen stellt die subkutane Saugkürettage dar. Dabei wird in Tumescenz-Lokalanästhesie über drei kleine Inzisionen das schweißdrüsentragende Gewebe mit Kürettage oder scharfem Löffel vom Unterrand der Dermis abgetragen und abschließend das kürettierte Gewebe mit einer Saugkanüle abgesaugt. Eine Wiederholungsoperation ist auch hier möglicherweise erforderlich [2].

Im direkten Vergleich mit einer chirurgischen Therapie erzielte die Behandlung mit Botulinumtoxin A an 20 Patienten

im Zeitraum von drei bis sechs Monaten nach Injektion eine höhere Wirksamkeit und eine stärkere subjektive Verbesserung der Lebensqualität der Patienten [10].

Eine endoskopische thorakale Sympathektomie kann bei palmarer Hyperhidrose durchgeführt werden. Bei dieser Methode wird der Nervenstrang des Sympathikus in Höhe der Brustwirbelsäule durch Elektrokauterisation oder Clipping unterbrochen. Da schwerwiegende Komplikationen wie ein Pneumothorax oder ein Horner-Syndrom auftreten können, wird der Eingriff nur in therapieresistenten Fällen empfohlen.

Als Nebenwirkung muss vor allem mit kompensatorischem Schwitzen in anderen Körperarealen gerechnet werden. Eine gleichzeitige Verbesserung der plantaren Hyperhidrosis wird bei bis zu 50 Prozent der Behandlungsfälle berichtet. Daneben können die Ganglien auch durch CT-gesteuerte Injektion von konzentriertem Alkohol ausgeschaltet werden [2]. Die operativen Verfahren haben durch gute Erfolge der nicht-invasiven Verfahren wie Botulinumtoxin an Bedeutung abgenommen [3].

Die Wirksamkeit einer Lasertherapie bei Hyperhidrosis wird zurzeit noch kontrovers diskutiert. Einzelne Studien existieren auch mit Mikrowellentherapie, bei denen die Schweißdrüsen durch Thermolyse langfristig zerstört werden. In einer Studie mit 31 Patienten zeigte sich nach zwölf Monaten ein positiver Effekt, wobei Hautveränderungen und Rötungen als Nebenwirkungen auftraten. Weitere Studien sind für diese Therapieansätze notwendig [11].

Fazit

- Schwitzen ist für die Thermoregulation des Körpers wichtig.
- Eine Hyperhidrosis soll primär topisch mit Aluminiumsalzen behandelt werden.
- Ein kausaler Zusammenhang zwischen einer erhöhten topischen Aluminiumaufnahme und der Alzheimer-Krankheit beziehungsweise Brustkrebs konnte trotz einer Reihe entsprechender Studien wissenschaftlich bisher nicht belegt werden.
- Botulinumtoxin A ist zur chemischen Denervierung geeignet, allerdings ist nur Botox® zur Behandlung der Hyperhidrosis zugelassen. Cave: Alle anderen Botulinumtoxin-haltigen Präparate sind off label.
- Anticholinergika wie Bornaprin und Methantheliniumbromid sind nach der Leitlinie selten Mittel der Wahl, auch aufgrund der anticholinergen Nebenwirkungen.
- Vagantin RIEMSER® ist nur eingeschränkt bei der axillären Hyperhidrosis für einen Zeitraum von vier Wochen zugelassen, wenn eine topische Behandlung nicht ausreichend ist.
- Chirurgische Therapien mit Entfernung der Schweißdrüsen oder Blockade der Nervenleitung sind nur im Einzelfall vorzunehmen.
- Abgesehen von den Aluminiumsalzen sind die verschreibungspflichtigen Arzneimittel in der zugelassenen Indikation zulasten der GKV verordnungsfähig, wenn Beschwerden mit Krankheitswert vorliegen und wenn sich die jeweils preisgünstigeren Behandlungsalternativen im Einzelfall als unzumutbar erwiesen haben.

Literatur

- [1] Werner S: Wenn alles friert und einer schwitzt. Deutsche Apotheker Zeitung 2013, 153(48): 46-9
- [2] Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: Definition und Therapie der primären Hyperhidrose, Registernummer 013-059. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-059.html>
- [3] Al-Khalil O et al.: Continuing Medical Education: Hyperhidrose. Praxis 2015; 104(25): 1365-72
- [4] Bundesinstitut für Risikobewertung: Aluminiumhaltige Antitranspirantien tragen zur Aufnahme von Aluminium bei. Stellungnahme Nr. 007/2014 des BfR vom 26. Februar 2014. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/aluminiumhaltige-antitranspirantien-tragen-zur-aufnahme-von-aluminium-bei.pdf>
- [5] Lecouflet M et al.: Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary axillary hyperhidrosis: a study in 83 patients. J Am Acad Dermatol 2013; 69(6): 960-4
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss: Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie https://www.g-ba.de/downloads/83-691-409/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-06-09.pdf
- [7] www.fachinfo.de
- [8] Müller C et al.: Efficacy and safety of methantheline bromide (Vagantin) in axillary and palmar hyperhidrosis: results from a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27(10): 1278-84
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss: Anlage 1 zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht), Stand 05.06.2013. <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-323/AM-RL-I-OTC-2013-06-05.pdf>
- [10] Ibrahim O et al.: The comparative effectiveness of suction-curettage and onabotulinumtoxin-A injections for the treatment of primary focal axillary hyperhidrosis: a randomized control trial. J Am Acad Dermatol 2013; 69(1): 88-95
- [11] Brown A et al.: Hyperhidrosis: review of recent advances and new therapeutic options for primary hyperhidrosis. Curr Opin Pediatr 2014, 26: 460-5

Muskelrelaxantien bei Rückenschmerzen?

Muskelbedingte Rückenschmerzen zählen zu den häufigsten Beschwerden, aufgrund derer Patienten einen Arzt aufsuchen. Über 90 Prozent der Fälle sind unkompliziert und heilen in der Regel in kurzer Zeit von alleine aus. Welche medikamentösen Optionen bei längeren Verläufen sinnvoll sein können, erfahren Sie im folgenden Artikel, der in Abstimmung mit den Landesverbänden der Krankenkassen und dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) entstanden ist.

Rückenschmerzen aufgrund von Verspannungen der Muskulatur entstehen oft durch Fehlhaltungen, einseitige Belastung, Bewegungsmangel oder psychischen Stress. Eine Aufklärung der Patienten ist wichtig, um Sorgen um die Gesundheit und dadurch eine weitere psychische Belastung zu vermindern und um die Eigenverantwortlichkeit der Patienten zu stärken. Gerade um dauerhafte Erfolge zu erzielen, müssen Patienten aktiv an ihrer Genesung mitarbeiten. Ausreichende Bewegung, Rückenschulung, Abbau von Angst und Verständnis darüber, welche Rolle psychischer Stress spielt, sind sehr wichtig.

Reichen diese Maßnahmen im Akutfall nicht aus, können zur Unterstützung der Mobilisierung vorübergehend medikamentöse Maßnahmen zum Einsatz kommen. Mittel der Wahl bei unspezifischen Rückenschmerzen sind nichtopioide Analgetika. Jedoch soll Flupirtin (z. B. Katadolon®), dem muskelrelaxierende Eigenschaften zugeschrieben werden, bei Rückenschmerzen nicht angewendet werden [1]. Zwar wurde der Wirkstoff in der Vergangenheit schon speziell für diese Indikation beworben. Allerdings steht hier ein unzureichend belegter Nutzen dem Risiko von Abhängigkeit und Lebertoxizität entgegen [2-5].

Der Einsatz von Muskelrelaxantien wird aufgrund fehlender aussagekräftiger Studiendaten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit nach wie vor kritisch bewertet. Sie stellen lediglich Mittel der Reserve dar; eine Verordnung darf nur im Ausnahmefall und unter strenger Indikationsstellung erfolgen. So sollen zentral wirksame Myotonolytika wie Methocarbamol (z. B. Ortoton®) und Tizanidin (z. B. Sirdalud®) aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen nur mit Bedacht und nicht länger als 30 Tage angewendet werden. Methocarbamol erhöht durch seine sedierende Wirkung die Sturzgefahr; aussagekräftige Studien zu

Wirksamkeit und Verträglichkeit fehlen. Tizanidin wirkt ebenfalls sedierend [6-8].

Auch für Orphenadrin (Norflex®) ist der therapeutische Nutzen nicht ausreichend belegt; Schwindel zählt zu den häufigsten Nebenwirkungen, die Anwendungsdauer ist auf eine Woche beschränkt [9, 10].

Der Wirkstoff Pridinol war bis zum 1. Juli 2016 unter dem Handelsnamen Myoson® in Form von Tabletten sowie einer Injektionslösung als fiktives Arzneimittel zugelassen. Der Hersteller hat die Präparate aus formalen Gründen zurückgezogen, da es an Nutzenbelegen mangelt [6, 8]. Seit dem 1. Juli 2016 ist eine pridinolhaltige Injektionslösung Myopridin® zur Behandlung von zentralen und peripheren Muskelspasmen, Lumbalgie, Torticollis sowie allgemeinen Muskelschmerzen bei Erwachsenen zugelassen. Aussagefähige randomisierte Studien zum Wirksamkeitsbeleg sind uns nach wie vor nicht bekannt.

Das zentralwirkende Muskelrelaxans Tolperison (z. B. Mydocalm®) ist seit Februar 2013 aufgrund schwerer allergischer Sofortreaktionen und Hautreaktionen nur noch zur symptomatischen Behandlung der Spastizität nach Schlaganfall zugelassen [11]. Auch Baclofen (z. B. Lioresal®) ist nur bei Spastizität bei neurologischen Erkrankungen zugelassen, das cannabinoidhaltige Sativex® nur bei Multipler Sklerose.

Vom Gebrauch von Benzodiazepinen rät die Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz aufgrund des sehr hohen Abhängigkeitspotentials ab [1].

Fazit

An erster Stelle steht die nichtmedikamentöse Therapie, die auf Maßnahmen wie Beratung, Rückenschulung und Bewegungstherapie setzt. Ist eine zusätzliche medikamentöse Therapie notwendig, sind nichtopioid Analgetika Mittel der ersten Wahl. Muskelrelaxantien stellen aufgrund ihres unzureichend belegten Nutzens bei gleichzeitig ungünstigem Nebenwirkungsprofil lediglich Mittel der Reserve dar. Und nur dann sind sie in der jeweils zugelassenen Indikation zulasten der GKV verordnungsfähig.

➔ Weitere Informationen zu den Muskelrelaxantien finden Sie in unserem Artikel „Tetrazepam – alternativlos?“ im Verordnungsforum Ausgabe 28: www.kvbawue.de » Presse » Publikationen
» Verordnungsforum » Verordnungsforum-Archiv



Literatur

- [1] Bundesärztekammer, KBV, AWMF: Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz (Langfassung), AWMF-Leitlinien-Register Nr. nvl/007; Stand: Oktober 2015. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/kreuzschmerz/kreuzschmerz-1aufl-vers5-lang.pdf> (Zugriff am 13.05.2016)
- [2] arznei-telegramm: Kurz und bündig: Flupirtin (KATADOLON, Generika) gegen Rückenschmerzen? a-t 2013; 44: 14-5 <http://www.arznei-telegramm.de/register/C2923OO.pdf> (Zugriff am 13.05.2016)
- [3] AkdÄ: „Aus der UAW-Datenbank“ – Abhängigkeit von Flupirtin. Dt Ärztebl 2009; 106(7): A 310. <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=16&aid=63375&s=flupirtin> (Zugriff am 13.05.2016)
- [4] AkdÄ: „Aus der UAW-Datenbank“ – Leberschäden unter Flupirtin“. Dt Ärztebl 2007; 104(46): A 3200. <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=16&aid=57646&s=flupirtin> (Zugriff am 13.05.2016)
- [5] AkdÄ: Rote-Hand-Brief zu Flupirtin: Einschränkung der therapeutischen Zielgruppe und Begrenzung der Behandlungsdauer für Flupirtin-haltige Arzneimittel nach Bewertung des Lebertoxizitätsrisikos. Drug Safety Mail 2013-13 vom 05. März 2013. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130716.pdf> (Zugriff am 13.05.2016)
- [6] arznei-telegramm: Therapiekritik – Muskelrelaxanzien bei schmerzhaften Muskelverspannungen?. a-t 2013; 44: 29-30. <http://www.arznei-telegramm.de/register/D7992DR.pdf> (Zugriff am 13.05.2016)
- [7] KBV: Wirkstoff aktuell – Methocarbamol oral; Ausgabe 2/2015. http://www.kbv.de/media/sp/Methocarbamol_oral.pdf (Zugriff am 19.05.2016)
- [8] Schwabe U, Paffrath D: Mittel zur Behandlung der multiplen Sklerose – Andere Muskelrelaxantien. In: Arzneiverordnungs-Report 2015. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015, S. 814-6
- [9] Fachinformation Norflex® MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Stand Januar 2015. www.fachinfo.de (Zugriff am 13.05.2016)
- [10] atd arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank: Bewertung: Orphenadrin-zitrat. <http://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&rt=beide&nummer=Orphenadrin-zitrat&ord=uaw> (Zugriff am 13.05.2016)
- [11] AkdÄ: Rote-Hand-Brief zu Tolperison-haltigen Arzneimitteln: Einschränkung der Indikation und Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen. Drug Safety Mail 2013-11 vom 21. Februar 2013. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130221.pdf> (Zugriff am 13.05.2016)

Interaktion zwischen Rivaroxaban und Digoxin

Folgende Frage erreichte uns aus der Praxis: Ich habe einen Patienten, der bei Vorhofflimmern Rivaroxaban zur Schlaganfallprophylaxe bekommt. Zur Besserung seiner Herzinsuffizienzsymptomatik soll er auf Anraten der Klinik aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion Digoxin bekommen.

Rivaroxaban und Digoxin sind wohl beides Substrate von CYP3A4, wenn ich das richtig gelesen habe. Können beide bedenkenlos zusammen gegeben werden? Oder besteht zum Beispiel das Risiko, dass der Digoxinspiegel zu hoch wird?

Der Patient nimmt darüber hinaus Bisoprolol, Candesartan, Torasemid und Simvastatin. Eplerenon habe ich unlängst wegen einer Hyperkaliämie abgesetzt.

Die Antwort gibt der Pharmakotherapie-Informationsdienst aus Tübingen

Es ist richtig: Sowohl Rivaroxaban als auch Digoxin sind CYP3A4-Substrate. Ob es bei gemeinsamer Anwendung zu einer relevanten Interaktion kommt, ist offenbar nicht untersucht worden. Das ergibt die aktuelle Recherche.

Ausschließen kann man eine solche Interaktion gleichwohl nicht. Aufgrund der metabolischen Profile von Rivaroxaban und Digoxin ist das durchaus denkbar. Ihre Frage ist daher absolut berechtigt. Dies ist umso mehr so, als mit Simvastatin ein weiteres CYP3A4-Substrat an Bord ist.

Ein eleganter Weg, eine etwaige Interaktion zwischen Digoxin und Rivaroxaban zu umgehen, wäre ein Wechsel auf Digoxin. Digoxin ist kein relevantes Substrat von CYP3A4. Man würde dann die Dosis an die Nierenfunktion anpassen. Das ist anhand der berechneten Kreatinin-Clearance oder glomerulären Filtrationsrate des Patienten ohne weiteres machbar. Beispiel: Wenn der Patient eine halbe Nierenfunktion (im Vergleich zum nierengesunden jungen Erwachsenen) hat, würde man zunächst eine halbe Digoxin-Erhaltungsdosis geben. Plasmaspiegel-Kontrollen von Digoxin können dabei zusätzlich helfen. Dann könnte man die Digoxin-Erhaltungsdosis nach etwa zehn Tagen gegebenenfalls nachjustieren.

Zu der Paarung Rivaroxaban + Digoxin heißt es in der Fachinformation von Xarelto®: „Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban und [...] Digoxin (Substrat von P-gp) [...] wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet.“ Damit ist von einer relevanten pharmakokinetischen Interaktion zwischen Rivaroxaban und Digoxin nicht auszugehen.

Wenn Sie sich also zum Wechsel von Digoxin auf Digoxin entschließen, könnte man das beispielsweise folgendermaßen machen: Absetzen von Digoxin und zwei Tage später mit der (anhand der Nierenfunktion zunächst festgelegten) Digoxin-Erhaltungsdosis fortfahren. Digoxin-Plasmaspiegel sieben bis zehn Tage später abnehmen (möglichst vor der Tabletteneinnahme, um einen Talspiegel zu erhalten; denn der Referenzbereich ist auf Talspiegel normiert).

Zusätzlich würde man die Kalium-Spiegel im Auge behalten, da digitalisierte Patienten bei Hypokaliämie (zum Beispiel durch Diuretika begünstigt) ein erhöhtes Arrhythmie-Risiko haben.

Behandlung von Kopfläusen



Kopfläuse treten vor allem nach den Sommerferien und zu Beginn der kälteren Jahreszeit („Mützenzeit“) auf – vollkommen unabhängig von Hygieneverhältnissen oder Migrationshintergrund. Welche Kopflausmittel sind zulasten der GKV verordnungsfähig und wie unterscheiden sie sich in der praktischen Handhabung? Der folgende Artikel liefert Ihnen die relevanten Informationen.

Kopfläuse leben nur auf dem menschlichen Kopf und werden fast ausschließlich durch direkten Kopf-an-Kopf-Kontakt übertragen. Die Erkrankung ist unangenehm, jedoch nicht gefährlich, da Kopfläuse keine Krankheiten übertragen. Wenn ein Läusebefall beispielsweise im Kindergarten festgestellt wurde, sollten sofort alle Kontaktpersonen informiert werden, damit die Ausbreitung eingedämmt wird. Eine konsequente Behandlung ist bei Kopflausbefall unerlässlich.

Lebenszyklus und Ernährungsweise einer Laus

Läuse legen ihre Eier in direkter Kopfhautnähe am Haar eines Menschen ab, überwiegend am Hinterkopf direkt über den Ohren. Nach sieben bis zehn Tagen schlüpft aus dem Ei eine Larve, die in weiteren sieben bis zehn Tagen zu einer erwachsenen Laus heranwächst. Die leere Eihülle (= Nisse) bleibt am Haar zurück.

Eine ausgewachsene, 2-4 mm große Laus ernährt sich ausschließlich vom Blut ihres Wirtes. Der Speichel, der beim Stechen produziert wird, hält das Blut flüssig und verursacht beim Menschen den unangenehmen Juckreiz am Kopf.

Diagnostik

Ein Läusebefall äußert sich oft durch Juckreiz, kann jedoch bei asymptomatischem Verlauf auch längere Zeit unentdeckt bleiben. Da Läuse hautfarben sind und daher auf dem Kopf nur sehr schwer zu erkennen sind, empfiehlt sich die Verwendung eines Läusekamms, mit dem das angefeuchtete und mit einer Pflegespülung behandelte Haar ausgekämmt und auf einem saugfähigen Papier abgestreift wird. Die Pflegespülung macht zum einen die Läuse träge, sodass sie nicht wegkrabbeln können, zum anderen erleichtert sie das Durchkämmen der Haare. Das gleiche

Verfahren wird auch zur Kontrolle einer durchgeführten Behandlung angewendet.

Alternativ kann die Kopfhaut nach Nissen abgesucht werden. Allerdings sind diese mit bloßem Auge kaum noch zu erkennen und können sehr leicht mit Kopfhaut-Schuppen verwechselt werden.

Therapieoptionen und Anwendungshinweise

Für die Behandlung von Läusen stehen verschiedene Arzneimittel und arzneimittelähnliche Medizinprodukte zur Verfügung.

Als Arzneimittel-Wirkstoffe werden Pyrethrine aus natürlichem Pyrethrumextrakt verwendet, die eine neurotoxische Wirkung auf Läuse und Larven besitzen. Die synthetischen Pyrethrine Permethrin und Allethrin gelten als besser verträglich. Permethrin ist darüber hinaus weniger licht- und sauerstoffempfindlich, wodurch eine einmalige Anwendung in den meisten Fällen ausreichend ist. Es besteht jedoch die Gefahr der Resistenzbildung.

Als Medizinprodukt registrierte Wirkstoffe (siehe Tabelle) wirken rein physikalisch. Durch die ölige Lösung kommt es zum Ersticken der Läuse und Larven. Allerdings ist die Wirkung nicht 100%ig verlässlich, weshalb eine zweite Behandlung empfohlen wird. Eine Resistenzentwicklung ist nicht möglich.

Bei Dimeticon-haltigen Kopflausmitteln ist insbesondere darauf zu achten, sich von offenen Zündquellen einschließlich Fön und brennenden Zigaretten fernzuhalten, da durch die leichte Entflammbarkeit schwerste Verbrennungen möglich sind.

Bei allen Wirkstoffen sind die Anweisungen der Hersteller, insbesondere was die Einwirkdauer betrifft, genau zu befolgen. Es sollte darauf geachtet werden, das Mittel gleichmäßig und nicht zu sparsam aufzutragen und das Haar nicht mit einem Handtuch abzudecken. Bei der Anwendung auf feuchtem Haar darf dieses nicht zu nass sein, damit das Mittel nicht verdünnt wird.

Zusätzlich wird über einen Zeitraum von gut zwei Wochen alle vier Tage das Auskämmen der Haare mit einem geeigneten Kamm empfohlen, um Läuse und Nissen mechanisch zu entfernen.

Aufgrund des Entwicklungszyklus der Läuse (siehe oben) muss eine gegebenenfalls erforderliche zweite Behandlung an Tag 8, 9 oder 10 nach der ersten Behandlung stattfinden.

Es wird allgemein empfohlen, vom Umweltbundesamt geprüfte und in die Entwesungsmittelliste aufgenommene Präparate (derzeit: Goldgeist® forte, Infectopedicul® Lösung, Jacutin® Pedicul Spray, Mosquito® med Läuse-Shampoo, Nyda®) zu verwenden.

Verordnungsfähigkeit zulasten der GKV

Als apothekenpflichtige Arzneimittel (siehe Tabelle 1) zugelassene Kopflausmittel können bei Kindern bis zum 12.

Lebensjahr und bei Jugendlichen mit Entwicklungsstörungen bis zum 18. Lebensjahr zulasten der GKV verordnet werden.

Damit als Medizinprodukt registrierte Kopflausmittel zulasten der GKV ordnungsfähig sind, muss deren Aufnahme in die Anlage V der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vom jeweiligen Hersteller beantragt werden. Derzeit sind die fünf Mittel Dimet® 20, Etopril® Lösung, Mosquito® med Läuse-Shampoo, Nyda® und Paranix® ohne Nissenkamm in Anlage V AM-RL gelistet. Für diese gilt ebenfalls, dass sie bei Kindern bis zum 12. Lebensjahr und bei Jugendlichen mit Entwicklungsstörungen bis zum 18. Lebensjahr ordnungsfähig sind. Bitte beachten Sie, dass die Anlage V AM-RL regelmäßig geändert wird.

Nissenkäme oder Kombinationspräparate, die aus einem Kopflausmittel und einem Nissenkamm bestehen, sind grundsätzlich nicht zulasten der GKV ordnungsfähig.

Tabelle 1

Kopflausmittel, die in Deutschland als Arzneimittel oder Medizinprodukt auf dem Markt sind. Die Übersicht erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Als Nichtarzneimittel oder Kosmetika zugelassene Kopflausmittel sind nicht genannt.

Apothekenpflichtige Arzneimittel								
Präparatename	Wirkstoff(e)	Verordnungsfähigkeit zulasten der GKV ¹	Anzahl Anwendungen	Einwirkdauer	Anwendung laut Hersteller	Nachteile	Menge	Preis ²
Goldgeist® forte	Pyrethrum-extrakt	ja	1-2	30-45 Min.	Auf trockenem Haar anwenden, mit Wasser ausspülen, Haar mit Nissenkamm auskämmen	Resistenzen, Hautreizungen	75 ml 250 ml	8,93 € 22,30 €
Infectopedicul® Lösung	Permethrin	ja	1	30-45 Min.	Auf leicht feuchtem Haar anwenden, mit Wasser ausspülen (kein Shampoo in den ersten 3 Tagen!), feuchtes Haar mit Nissenkamm auskämmen	entflammbar, Resistenzen, Hautreizungen	50 ml 100 ml 250 ml	13,90 € 25,45 € 49,90 €
Jacutin® Pedicul Spray	Allethrin, Piperonyl-butoxid	ja	1(-2)	30 Min.	Auf trockenem Haar anwenden, mit Wasser und Shampoo ausspülen, Haar mit Nissenkamm auskämmen	kontraindiziert bei bronchopulmonalen Erkrankungen (inkl. Asthma bronchiale)	90 g	17,90 €
Permethrin-biomo® Lösung 0,5%	Permethrin	ja	1	30-45 Min.	Auf leicht feuchtem Haar anwenden, mit Wasser ausspülen (kein Shampoo in den ersten 3 Tagen!), feuchtes Haar mit Nissenkamm auskämmen	entflammbar, Resistenzen, Hautreizungen	50 ml 100 ml	12,95 € 19,99 €

Medizinprodukte								
Präparatename	Wirkstoff(e)	Verordnungsfähigkeit zulasten der GKV ¹	Anzahl Anwendungen	Einwirkdauer	Anwendung laut Hersteller	Nachteile	Menge	Preis ²
Dimet [®] 20	Dimeticon	ja	2	20 Min.	Auf trockenem Haar anwenden, Haar mit Nissenkamm auskämmen, mit Wasser und Shampoo ausspülen	Hautreizungen	100 ml	21,99 €
Etopril [®] Lösung	Dimeticon	ja	2	8 Std. (über Nacht)	Auf trockenem Haar anwenden, das Haar ohne Benutzung eines Föns trocknen lassen, nach 8-stündiger Einwirkdauer mit Shampoo auswaschen	entflammbar, Hautreizungen	100 ml	14,95 €
Mosquito [®] med Läuse-Shampoo 10	Paraffin	ja	2	10 Min.	Auf trockenem Haar anwenden, mit Wasser (ohne Shampoo) ausspülen, feuchtes Haar mit Nissenkamm auskämmen	entflammbar	100 ml 200 ml	13,45 € 22,45 €
Nyda [®] gegen Läuse und Nissen Pumplösung	Dimeticon	ja	2	8 Std. (über Nacht)	Auf trockenem Haar anwenden, 30 Min. einwirken lassen, Haar mit Nissenkamm auskämmen, mindestens 8 Std. (über Nacht) trocknen lassen, mit Wasser und Shampoo ausspülen	entflammbar	50 ml	13,10 €
Etopril [®] Läuse-Schaum	Oktandiol	nein	2	8 Std. (über Nacht)	Auf trockenem Haar anwenden, mindestens 8 Std. (über Nacht) trocknen lassen, mit Wasser und Shampoo ausspülen	entflammbar	100 ml	14,95 €
Jacutin [®] Pedicul Fluid	Dimeticon	nein ³	1-2	10 Min.	Auf trockenem Haar anwenden, Haar mit Nissenkamm auskämmen, mit Wasser und Shampoo ausspülen	Hautreizungen	100 ml	14,95 €
Läuse-Stopp [®] ratiopharm Lotion	Dimeticon	nein	1-2	15 Min.	Auf trockenem Haar anwenden, mit Wasser und Shampoo ausspülen, feuchtes Haar mit Nissenkamm auskämmen	entflammbar	100 ml	14,95 €
Liceko [®] Spray	DL-alpha-Tocopherol	nein	2	20 Min.	Auf trockenem Haar anwenden	–	100 ml	22,77 €
Licener [®] Shampoo	Neem-Extrakt	nein	1	10 Min.	Auf trockenem Haar anwenden, mit Wasser ausspülen (ohne Shampoo), trockenes Haar mit Nissenkamm auskämmen	–	100 ml	18,95 €
Linicin [®] Lotion 15 Min. (ohne Läusekamm)	Dimeticon	nein	2	15 Min.	Auf trockenem Haar anwenden, Shampoo (ohne Wasser!) anwenden, mit Wasser ausspülen, feuchtes Haar mit Nissenkamm auskämmen	entflammbar	100 ml	11,89 €

Medizinprodukte

Präparatename	Wirkstoff(e)	Verordnungsfähigkeit zulasten der GKV ¹	Anzahl Anwendungen	Einwirkdauer	Anwendung laut Hersteller	Nachteile	Menge	Preis ²
Nyda® L	Dimeticon	nein	2	8 Std. (über Nacht)	Auf trockenem Haar anwenden, 30 Min. einwirken lassen, Haar mit Nissenkamm auskämmen, mindestens 8 Std. (über Nacht) trocknen lassen, mit Wasser und Shampoo ausspülen	entflammbar	50 ml	12,50 €
Pedicul Hermal® Fluid	Dimeticon	nein	1-2	10 Min.	Auf trockenem Haar anwenden, mit Nissenkamm auskämmen, mit Wasser und Shampoo ein- bis zweimal gründlich auswaschen	entflammbar	100 ml 200 ml	13,90 € 22,90 €
Rausch Laus Stop®	Andirobasamenöl, Kokosöl, Rapsöl	nein	2	15-20 Min.	Auf trockenem Haar anwenden, mit Wasser ausspülen, Haar mit Nissenkamm auskämmen, mit Shampoo waschen	–	125 ml	14,90 €

¹ Verordnungsfähig nur für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr

² Apothekenverkaufspreis (Lauer-Taxe, Stand 15.07.2016)

³ Die Verordnungsfähigkeit von Jacutin® Pedicul Fluid wurde aufgrund des nicht ausreichend belegten therapeutischen Nutzens zum 02.12.2015 vom Gemeinsamen Bundesausschuss aufgehoben

Weitere Behandlungsmaßnahmen

Neben der Kopflausbehandlung als wichtigster Maßnahme müssen Bettwäsche und Handtücher gewechselt und bei 60°C gewaschen werden. Ebenso sind Käämme und Bürsten zu reinigen. Potentiell befallene Gegenstände wie Kuscheltiere, Kopfstützen oder Mützen können drei Tage in einem dicht verschlossenen Plastikbeutel aufbewahrt werden, sodass eventuell vorhandene Läuse durch Aushungern absterben.

Schließlich sind direkte Kontaktpersonen (Kindergarten, Schule, Freundeskreis) zu informieren, damit diese überprüfen können, ob sie auch betroffen sind.

Literatur

- www.fachinfo.de
- Lauer-Taxe, Stand 15.07.2016
- Stahlmann R, Sendzik J: Arzneimittel gegen Kopflausbefall; Toxikologie und Wirksamkeit. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten Heft 05/2005
- Robert-Koch-Institut: Kopflausbefall – RKI-Ratgeber für Ärzte aktualisiert. http://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2007/08_2007.html
- Arznei-Telegramm: Dimeticon-haltige Kopflausmittel: schwerste Verbrennungen. Blitz-a-t 28. Januar 2009
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit: Bekanntmachung der geprüften und anerkannten Mittel und Verfahren zur Bekämpfung von tierischen Schädlingen nach § 18 Infektionsschutzgesetz (Entwesungsmittelliste). Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2008; 51: 1220-38. doi 10.1007/s00103-008-0658-7. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/ExterneLinks/03_Verbraucherprodukte/Rechtsgrundlagen/national/BVL_Bekanntmachung_Infektionsschutzgesetz.pdf?__blob=publicationFile&v=2
- Gemeinsamer Bundesausschuss: Anlage V zum Abschnitt J der Arzneimittel-Richtlinie – Übersicht der ordnungsfähigen Medizinprodukte (Stand: 24.05.2016). https://www.g-ba.de/downloads/83-691-407/AM-RL-V_2016-05-24_ikt-2016-05-02.pdf

Meilensteine der Arzneistoffentwicklung

Um zu entscheiden, welche Arzneistoffe zu den wichtigsten der Neuzeit zählen, müssen diverse Faktoren berücksichtigt werden. Dazu zählen die Quantität und die Qualität der Versorgung – also wie viele Menschen profitieren von dem Arzneistoff und welche Krankheiten werden damit wie erfolgreich behandelt? Doch auch die historische Betrachtung, inwieweit die Entwicklung und Einführung dieser Wirkstoffe die pharmazeutische Industrie und die Gesellschaft verändert haben, ist relevant. Dieser Aspekt steht im Mittelpunkt des folgenden Artikels.

Das amerikanische Gesundheitsportal WebMD befragte Historiker und Arzneimittelexperten. Sie sollten eine Auswahl der wichtigsten Arzneistoffe treffen. Die verschiedenen Experten kamen jedoch zu unterschiedlichen Bewertungen des Stellenwertes einzelner Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen. Einen Konsens gab es bei den folgenden Wirkstoffen. Die Auflistung erfolgt in alphabetischer Reihenfolge.

Acetylsalicylsäure – hilft gegen mehr als nur gegen Kopfschmerzen

Bereits die Germanen und Kelten erkannten, dass Extrakte aus der Weidenrinde heilende Wirkungen entfalten können. Ebenfalls wurde Weidenrinde in den frühen Hochkulturen bei Fieber und Schmerzen eingesetzt. Weidenrinde enthält Salicin, eine der Acetylsalicylsäure verwandte Substanz. Auch Bibergeil (Sekret der Analdrüse von Bibern) enthält Salicylsäure und wurde bis ins 19. Jahrhundert gegen Krämpfe, hysterische Anfälle und Nervosität eingesetzt [6].

Mit der erstmaligen Synthese von reiner Acetylsalicylsäure (ASS) bei der Firma Bayer in Elberfeld im Jahre 1897 zeigte sich nach einigen Anlaufschwierigkeiten, dass eine Substanz gefunden worden war, die bei einfachen Schmerzzuständen half. ASS löste für dieses Indikationsgebiet das zu der damaligen Zeit etablierte und stark wirksame Morphin ab und verbesserte damit die Lebensqualität der Patienten. Danach folgten einige Entwicklungsschritte, die zu weiteren Wirkstoffen der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) führten – einige von ihnen mit weniger Nebenwirkungen. Und doch muss man ASS im Vergleich zu den anderen Vertretern herausstellen: Es ist entzündungshemmend, blutverdünnend

und hat im Lauf seiner Karriere an Anwendungsmöglichkeiten hinzugewonnen. Weitere sind in der Diskussion.

Anti-Baby-Pille

Die oralen Antikontrazeptiva haben definitiv die Welt verändert. Dass Frauen ab Mitte 1961 alleine über ihr Reproduktionsverhalten entscheiden konnten, hatte weitreichende medizinische und soziale Folgen.

Ether – Wegbereiter moderner Chirurgie

Ether wird heutzutage nicht mehr verwendet. Starke Nebenwirkungen sowie die Explosionsgefahr bei der Bildung von Ether-Luft-Gemischen haben schnell zur Entwicklung moderner und besser verträglicher Anästhetika geführt. Aber Ether war das erste Mittel, das die Hirnfunktion so dämpfte, dass große Operationen möglich wurden – ohne dass der Patient bei vollem Bewusstsein erleben musste, wie ihm beispielsweise das Bein amputiert wurde. So gilt Ether als Wegbereiter der modernen Chirurgie. Erstmals wurde Diethylether im Jahre 1842 in den USA als Narkotikum angewendet. Der 30. März wird bis heute als „Doctors' Day“ zelebriert. Offiziell wurde vier Jahre später am Massachusetts General Hospital eine erste Ethernarkose durchgeführt.

Insulin

Bei einer Diabeteserkrankung produzieren die β -Zellen in der Bauchspeicheldrüse nicht mehr genug oder gar kein Insulin mehr. Die Folgen sind zahlreich: Durch das Fehlen von Insulin kann Glucose nicht mehr in die Körperzellen aufgenommen werden, gleichzeitig produziert die Leber ungehindert Glucose neu. Außerdem besitzt Insulin einen adipogenen Effekt: Es steuert den Aufbau von Körperfett und verhindert seinen Abbau. Vor der Entdeckung des Insulins lag die Lebenserwartung eines Typ-1-Diabetikers bei maximal drei Jahren ab Diagnosestellung. Kinder und Jugendliche verstarben sehr schnell. Einzige Therapieoption war eine sehr restriktive Diät.

Im Jahr 1921 wurde das Insulin entdeckt. Gerade einmal ein Jahr später bekam ein 14-jähriger Junge als weltweit erster Insulinpatient das neue Präparat. Nachfolgend startete die industrielle Insulinproduktion durch die Firma Eli Lilly in den USA und zeitgleich durch die Firmen Hoechst und Novo Nordisk in Europa. Insulin ist ein gutes Beispiel dafür, was im Zusammenspiel von akademischer Forschung und Industrie erreicht werden kann.

Noch in den 1980er-Jahren wurde die Lebenserwartung eines Typ-1-Diabetikers mit 30 Jahren angegeben. Neuere Daten zeigen, dass sich die Lebenserwartungskurven von Erkrankten an die von Gesunden immer weiter annähern [2].

Da Insulin ein Hormon ist, gilt es als Urvater der Hormonersatztherapie.

Monoklonale Antikörper

Zu den grundlegendsten Entwicklungen der letzten Jahrzehnte gehört die Etablierung einer hochspezifischen Arzneimitteltherapie. Mit der Einführung des ersten monoklonalen Antikörpers im Jahre 1986 (Muromonab-CD3) wurde dieses neue Kapitel der Wirkstoffentwicklung eingeleitet. Die hierbei verwendeten Antikörperproteine haben einerseits die Eigenschaft, an Angriffstellen im Körper hochspezifisch zu binden und zu wirken. Andererseits besitzen sie aufgrund der Wirkstoffeigenschaften auch ein potentiell hohes Nebenwirkungsprofil. Die Zukunft wird zeigen, welche weltweiten Auswirkungen diese Art der Arzneimitteltherapie haben wird.

Morphin

Ohne Morphin hätten unzählig viele Menschen lebenslange Schmerzen. Gerade der postoperative Einsatz hat dazu beigetragen, viel Leid zu lindern. Morphin wurde im Jahre 1804 von dem deutschen Apotheker Adam Sertürner in Paderborn aus Opium isoliert und nach dem griechischen Gott der Träume (Morpheus) benannt.

Morphin ist der Urvater aller nachfolgend entwickelten Opioid-Generationen und damit einer der wichtigsten Wirk-

stoffe der Welt. Morphin bildet – trotz der Abhängigkeitsproblematik – die Basis eines modernen Schmerzmanagements. Die heutige Medizin sieht den Schmerz nicht allein als Nebenwirkung einer Krankheit sondern als allein stehende Krankheit, die behandelbar ist.

Doch wie so oft liegen auch in der Weiterentwicklung der Opiode Nutzen und Schaden nahe beieinander: Die Firma Bayer hat im Jahr 1898 auf der Suche nach einem Opioid mit einem geringeren Abhängigkeitspotential ein doppelt acetyliertes Morphin entwickelt und vermarktet. Handelsname: Heroin.

Penicillin

Kein anderer Arzneistoff hat die Welt so sehr verändert wie Penicillin. Von Alexander Fleming im Herbst 1928 in London entdeckt, wurde sein Potential als Medikament erst zehn Jahre später erkannt: Während des 2. Weltkrieges wurde die Massenproduktion in den USA vorangetrieben.

Leider werden durch den häufigen Einsatz von Penicillin und der anschließend entwickelten Antibiotika die Bakterien zunehmend resistent. Forscher stellen sich derzeit die Frage, ob es gelingen wird, durch die Entwicklung immer neuer Wirkstoffe und Wirkprinzipien schwerwiegende Infektionen weiterhin zu besiegen?

Pocken- und Polioimpfung

Nur wenige Präventionsansätze haben einen so deutlichen Erfolg wie die Pocken- und Polioimpfung. Die Pocken waren eine der schrecklichsten Krankheiten weltweit. Bereits 1.000 v. Chr. führte man sogenannte Variolationen durch: Überlebenden der Pockenkrankheit wurde virenbelastetes Wundsekret entnommen und in kleine Hautritzen von gesunden Probanden überführt. Dieses Verfahren barg jedoch weiterhin ein hohes Sterblichkeitsrisiko nach Infektion mit dem Pockenvirus.

Erst im Jahre 1796 unternahm Edward Jenner einen Versuch und infizierte den Sohn seines Gärtners mit den Kuh-

pocken. Sechs Wochen später infizierte er den Jungen mit Pockeneiter – der Junge blieb gesund. Der Name Vakzine beruht auf dem Kuhpockenvirus, der als Basis des Pockenimpfstoffes herangezogen wurde: der Vaccinia-Virus.

Durch weltweite Impfkampagnen konnten die Pocken als erste Krankheit überhaupt ausgelöscht werden. Die Weltgesundheitsorganisation WHO erklärte die Pocken 1979 offiziell als ausgerottet [4].

Der Polio-Impfstoff – seit 1955 verfügbar – ist auf gutem Wege, Ähnliches zu leisten. Im globalen Plan der WHO zur Polio-Eradikation wird eine Polio-freie Welt bis 2018 angestrebt [5]. Schon heute ist kaum noch vorstellbar, wie angst-einflößend das Virus einst war.

Psychopharmaka – Beruhigung des Verstandes

Für Jahrhunderte wurden geistesranke Menschen in Europa von der Teilnahme am normalen gesellschaftlichen Leben ausgeschlossen. Sie wurden einfach in Anstalten gesperrt, in denen diese schwerwiegenden Krankheiten mit drastischen Methoden behandelt wurden.

Die Einführung neuer Psychopharmaka in den 1950er Jahren änderte dies zunehmend. Als wichtige Mittel dieser Klasse von Arzneistoffen kann man Chlorpromazin und Haloperidol nennen. Mit diesen Therapieoptionen konnten die Patienten ambulant versorgt werden und mussten nicht dauerhaft stationär behandelt werden.

Chlorpromazin gilt als das erste moderne Psychotherapeutikum, davor gab es nur Lithium. Mit dem antihistaminischen und sedierenden Effekt wurde es zu Beginn noch relativ unspezifisch für viele Störungen eingesetzt. Im Laufe der Zeit wurde klar, dass es zur Behandlung psychomotorischer Unruhe im Rahmen der Schizophrenie eingesetzt werden konnte. Haloperidol hingegen war das erste Mittel, das die Schizophrenie relativ spezifisch therapierbar machte – ohne den Patienten einfach generell zu sedieren.

Der Einsatz dieser beiden Substanzen hat zur Entwicklung neuer Antipsychotika geführt, die zumindest versuchen,

die noch immer ausgeprägten Nebenwirkungen abzumildern und die Häufigkeit ihres Auftretens zu reduzieren.

Salvarsan® – das erste Chemotherapeutikum

Wahrscheinlich haben die wenigsten Leser Salvarsan auf der Liste der wichtigsten Wirkstoffe. Aber bei genauer Betrachtung wird klar, warum das Mittel zur Behandlung der Syphilis mit dabei ist.

Entwickelt von Paul Ehrlich als Ehrlich 606 (Wirkstoff Arsphenamin) im Jahre 1909, nutzte Salvarsan ein uns heute geläufiges Wirkprinzip. Die Arsenkomponenten des Wirkstoffes waren für das Syphilis-Bakterium etwas giftiger als für die menschlichen Zellen. Die Menschen fühlten sich zwar nach einem der 20 bis 40 Therapiezyklen im Jahr extrem schlecht – aber immerhin überlebten sie. Salvarsan war das erste Chemotherapeutikum.

Literatur

- [1] <http://www.webmd.com/genital-herpes/features/10-most-important-drugs>
- [2] <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=49174>
- [3] <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2131>
- [4] <http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Pocken/Pocken.html#FAQId2437084>
- [5] https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/16_16.pdf?__blob=publicationFile
- [6] Husemann T: Handbuch der gesamten Arzneimittellehre. Springer, Berlin (2. Aufl.) 1883. Band II, S. 933 Digitalisat archive.org (3. Aufl.) 1892, S. 492 Digitalisat Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

§ Neue Liste: Substitutionsausschluss

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im April 2016 acht weitere Wirkstoffe vom Austausch durch den Apotheker ausgeschlossen. Das Substitutionsverbot gilt auch dann, wenn der Arzt das Aut-idem-Feld auf dem Rezept freigelassen hat. Die Regelung tritt zum 1. August 2016 in Kraft.

Opioide mit verzögerter Wirkstofffreisetzung

Buprenorphin-Pflaster sowie Hydromorphon- und Oxycodon-Retardtabletten mit unterschiedlicher Applikationshöchstdauer (beispielsweise bis zu 3 oder bis zu 4 Tage bei Pflastern) beziehungsweise -häufigkeit (12 bzw. 24 Stunden bei Retardtabletten) sind nicht gegeneinander ersetzbar. Die Produkte haben identische Wirkstärke, können sich aber bezüglich der Anwendungshäufigkeit unterscheiden. Dies ist auf den ersten Blick oft nicht erkennbar. Daher war die Aufnahme in die Liste der Substitutionsverbote notwendig.

Antikonvulsiva

Der G-BA nahm Phenobarbital und Primidon jeweils in der Darreichungsform „Tabletten“ in die Substitutionsausschlussliste auf; außerdem retardierte Formen von Carbamazepin und Valproinsäure, die als Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite angesehen werden. Für Carbamazepin wird laut Fachinformation eine Anfallsfreiheit bei Plasmaspiegeln von 4-12 µg/ml erreicht. Die Schwellenkonzentration für das Auftreten von Nebenwirkungen wird bei 8-9 µg/ml angegeben. Ein Großteil der Nebenwirkungen kann dosisabhängig auftreten. Für Valproinsäure wird der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration in den Fachinformationen mit 50-100 µg/ml angegeben. Oberhalb von 100 µg/ml ist vermehrt mit Nebenwirkungen bis hin zur Intoxikation zu rechnen.

Phenprocoumon

Der G-BA nahm Phenprocoumon in der Darreichungsform „Tabletten“, zu der austauschbare Arzneimittel verfügbar sind, in die Substitutionsausschlussliste auf, da neue Informationen der Fachinformationen phenprocoumonhaltiger Fertigarzneimittel den Hinweis aufgenommen haben, dass aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Phenprocoumon empfohlen wird, die Thromboplastinzeit sorgfältig zu überwachen und die Dosis abhängig vom INR-Wert individuell anzupassen.

Allgemeine Regelungen zur Substitutionsausschlussliste

Ärzten wird grundsätzlich empfohlen, Arzneimittel, deren Wirkstoffe in der Substitutionsausschlussliste stehen, nicht als Wirkstoff, sondern als konkretes Arzneimittel unter Angabe des Handelsnamens zu verordnen. Diese Wirkstoffe besitzen eine enge therapeutische Breite, so dass geringfügige Änderungen der Dosis oder Konzentration zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen können.

Außerdem können Nachfragen von Apothekern so vermieden werden. Zudem kann es vorkommen, dass ein Patient bisher nicht mit dem verordneten Arzneimittel versorgt wurde, weil der Apotheker auf Grund eines Rabattvertrages den Austausch vornehmen musste. In diesen Fällen kann es sinnvoll sein, weiterhin das Arzneimittel zu verordnen, mit dem der Patient stabil eingestellt ist.

Der G-BA weist in den tragenden Gründen zum Beschluss darauf hin, dass sich die Substitutionsausschlussliste nicht auf den Austausch gegen preisgünstigere reimportierte Präparate erstreckt. Hier ist ein Austausch entsprechend den Rahmenverträgen zwischen Kassen und Apothekern weiterhin zulässig.

Tranche 2 der Substitutionsausschlussliste

Wirkstoff	Applikationsform
Buprenorphin	Transdermale Pflaster mit unterschiedlicher Applikationshöchstdauer (z. B. bis zu 3 bzw. bis zu 4 Tage) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden
Carbamazepin	Retardtabletten
Oxycodon	Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Std.) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden
Hydromorphon	Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Std.) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden
Phenobarbital	Tabletten
Phenprocoumon	Tabletten
Primidon	Tabletten
Valproinsäure	Retardtabletten

→ Den Beschluss des G-BA finden Sie hier:
www.g-ba.de » Informationsarchiv » Beschlüsse
 » „Arzneimittel / Aut idem“

**Zur Erinnerung**

Wie wir im Verordnungsforum 33 informierten, hat der G-BA zum 10. Dezember 2014 erstmals Wirkstoffe mit Darreichungsformen bestimmt, bei denen ein Austausch ausgeschlossen ist. Diese wurden als Anlage VII Teil B in die Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen und werden im Allgemeinen als Substitutionsausschlussliste bezeichnet. Diese Liste umfasst die folgenden Wirkstoffe:

Tranche 1 der Substitutionsausschlussliste

Wirkstoff	Applikationsform
Betaacetyldigoxin	Tabletten
Ciclosporin	Lösung zum Einnehmen sowie Weichkapseln
Digitoxin	Tabletten
Digoxin	Tabletten
Levothyroxin-Natrium	Tabletten
Levothyroxin-Natrium und Kaliumjodid fixe Kombination	Tabletten
Phenytoin	Tabletten
Tacrolimus	Tabletten

Literatur

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss über eine Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie, Anlage VII). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2564/2016-04-21_AM-RL-VII_SAL-2-Tranche.pdf. Tragende Gründe: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3735/2016-04-21_AM-RL-VII_SAL-2-Tranche_TrG.pdf (Zugriff am 14.06.2016)
- [2] Praxisnachrichten der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 21.04.2016. http://www.kbv.de/html/1150_22087.php (Zugriff am 14.06.2016)

§ Sacubitril/Valsartan (Entresto®)



Seit Januar 2016 ist mit der Fixkombination aus Valsartan und dem Neprilysin-Inhibitor Sacubitril eine neue Therapieoption für die Behandlung der Herzinsuffizienz auf dem deutschen Markt verfügbar. Der nachfolgende Text wurde in Abstimmung mit den Landesverbänden der Krankenkassen und dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) erstellt.

Entresto® ist der erste Vertreter der Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI), der eine gleichzeitige Hemmung des Enzyms Neprilysin und eine Blockade des AT1-Rezeptors bewirkt. Das Präparat enthält eine Molekülverbindung der beiden Wirkstoffe im Verhältnis 1:1, die nach der Einnahme per os in die beiden Komponenten dissoziiert.

Wirkungsweise

Sacubitril/Valsartan hemmt nach einer Dissoziation in seine Einzelbestandteile gleichzeitig Angiotensin II und Neprilysin.

Neprilysin ist eine im Körper weit verbreitete Protease mit breitem Substratspektrum. Zu den von Neprilysin abgebauten Proteinen gehören die natriuretischen Peptide, die vasodilatatorisch, sympathikolytisch und antiproliferativ wirken und die Diurese sowie Natriurese fördern. Die Belastung für das Herz wird dadurch verringert, der Blutdruck gesenkt und das Herz wird vor der Entwicklung einer dabei auftretenden Fibrose geschützt. Insgesamt wird mit der Hemmung von Neprilysin ein für die Erkrankung günstiges neurohormonales System verstärkt.

Die Hemmung von Neprilysin allein fördert aber antagonistische physiologische Effekte, die in der Fixkombination mit Valsartan durch die Hemmung von Angiotensin II verhindert werden sollen.

Zugelassene Indikationen

Entresto® ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Dosierung

Die empfohlene Zieldosis ist zweimal täglich 200 mg (97 mg/104 mg) Sacubitril/Valsartan. Initial wird eine Dosis von zweimal täglich 100 mg (49 mg/51 mg) Sacubitril/Valsartan empfohlen, die bei guter Verträglichkeit innerhalb von zwei bis vier Wochen auf die Zieldosis verdoppelt werden sollte.

Bei mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz sowie mittelschwerer Leberinsuffizienz, sowie bei Patienten, die bisher keinen ACE-Hemmer oder AT-II-Blocker oder niedrige Dosen dieser Arzneimittel einnehmen, wird eine Anfangsdosis von 50 mg/d (24 mg/26 mg) mit entsprechender Dositration empfohlen.

Klinische Studien

Die Zulassung von Entresto® beruht auf Ergebnissen der PARADIGM-HF-Studie, in der bei knapp 8.500 Herzinsuffizienzpatienten mit einer linksventrikulären Auswurffraktion von höchstens 40 Prozent die Wirkung von Entresto® mit der des ACE-Hemmers Enalapril verglichen wurde.

Eingeschlossen wurden nur Patienten, die zuvor mindestens vier Wochen stabil auf einen ACE-Hemmer oder einen AT-II-Blocker sowie Betablocker eingestellt waren und dabei Symptome der NYHA-Klasse II bis IV hatten. Zu den Ausschlusskriterien gehörten beispielsweise Angioödeme in der Vorgeschichte, frühere Unverträglichkeiten von Zieldosierungen von ACE-Hemmern oder AT-II-Blockern, symptomatische Hypertonie, eine eGFR unter 30 ml/(min*1,73 m²), Serumkalium über 5,2 mmol/l und akute kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb der letzten drei Monate.

Potentielle Teilnehmer der Studie mussten nach Absetzen ihres bisherigen ACE-Hemmers/AT-II-Blockers eine Run-in-Phase durchlaufen, in der sie alle nacheinander zwei Wochen lang zusätzlich zu ihrer übrigen Medikation zweimal täglich 10 mg Enalapril, anschließend bis zu sechs Wochen zunächst zweimal täglich 100 mg, dann zweimal täglich 200 mg Sacubitril/Valsartan einnahmen. Nur Patienten, die sowohl Enalapril als auch Sacubitril/Valsartan vertrugen, wurden in die Studie aufgenommen. Deshalb schieden bereits

circa 20 Prozent im Laufe dieser Phase hauptsächlich wegen unerwünschter Effekte aus der Studie aus.

Die Studienteilnehmer waren mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren eher jung für Herzinsuffizienzpatienten und es waren zu 80 Prozent Männer.

NYHA-IV-Patienten waren mit einem Anteil von weniger als einem Prozent kaum vertreten.

Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod und erster Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Er trat in der Entresto[®]-Gruppe bei 914 (21,8 %) und in der Enalapril-Gruppe bei 1.117 Patienten (26,5 %) auf ($p < 0,001$).

Die Studie wurde gemäß vordefinierter Regeln nach der dritten geplanten Zwischenanalyse und dem Eintreten von zwei Dritteln der erwarteten Ereignisse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten vorzeitig gestoppt, da die Grenze eines erheblichen Nutzens überschritten wurde.

Obwohl Entresto[®] in der Zulassungsstudie bei leitliniengerecht vorbehandelten Patienten eingesetzt wurde, ist es trotzdem wie ein First-Line-Arzneimittel zugelassen.

Nebenwirkungen

Unter der Behandlung mit Entresto[®] kam es in der oben genannten Studie zu einer verdoppelten Häufigkeit von Angioödemem (0,4 % versus 0,2 % der Studienteilnehmer) und einem vermehrten Auftreten von Hypotonien (symptomatisch 14 % versus 9,2 % davon mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg 2,7% versus 1,4 %) im Vergleich zur Therapie mit Enalapril.

Hyperkaliämien ($\geq 5,5$ mmol/l) (16,1 % versus 17,3 %), Anstiege des Serumkreatinins um mehr als 50 % ($\geq 2,5$ mg/dl 3,3 % versus 4,5 %) und Husten (11,3 % versus 14,3 %) waren unter Entresto[®] seltener.

Es bestehen Bedenken, dass die Einnahme eines Nephrylysin-Inhibitors die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz fördern könnte, weil zu den von Nephrylysin abgebauten Peptiden auch Betaamyloid gehört, das im Gehirn angereichert wird und vermutlich zur Pathogenese der Erkrankung beiträgt. Einer amerikanischen Autorengruppe zufolge könnte Betaamyloid ähnlich auch an der Entwicklung der altersbedingten Makuladegeneration beteiligt sein. Langzeitstudien zu einem erhöhten Risiko für Demenz und Makuladegeneration stehen allerdings noch aus.

Wechselwirkungen und Kontraindikationen

Aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von Entresto[®] mit einem ACE-Hemmer kontraindiziert. Bei einer Umstellung ist jeweils eine Pause von mindestens 36 Stunden einzuhalten.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung ist die gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Mitteln kontraindiziert.

Da im Präparat bereits Valsartan enthalten ist, sollte es deshalb nicht zusammen mit anderen AT-II-Blockern angewandt werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und ACE-Hemmern bzw. AT-II-Blockern wird von erhöhten Lithiumspiegeln berichtet, so dass auch für Entresto[®] eine gleichzeitige Gabe mit Lithium nicht empfohlen beziehungsweise zu einer sorgfältigen Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration geraten wird.

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika (Kaliumspiegel überwachen), nichtsteroidalen Antirheumatika (Überwachung der Nierenfunktion), PDE-5-Hemmern (Blutdrucksenkung) und Statinen (erhöhte Statin-Exposition) geboten.

Frühe Nutzenbewertung

Zusammenfassend kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seiner Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 30. März 2016 zu dem Schluss, dass für erwachsene Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ACE-Hemmer (Enalapril), gegebenenfalls jeweils in Kombination mit einem Betablocker, vorliegt.

Dieser Zusatznutzen ist maßgeblich durch die verringerte kardiovaskuläre Mortalität bedingt. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Zusätzlich ergibt sich für die Patientenpopulation mit einem Schweregrad der NYHA-Klasse I und II ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Dieses Subgruppenergebnis führt jedoch nicht zu einer im Vergleich zur Gesamtpopulation anderen Einschätzung des Zusatznutzens.

Ein negativer Effekt in Form eines höheren Schadens mit nicht quantifizierbarem Ausmaß ergibt sich in der Kategorie Nebenwirkungen für den Endpunkt Hypotonie, dieser stellt aber den positiven Effekt von Entresto® nicht infrage.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) kommt in ihrer Stellungnahme vom 22. April 2016 zu dem Schluss, dass die bislang aus der Zulassungsstudie vorliegenden Daten nur eine Teilpopulation der von der Zulassung adressierten Patienten umfassen. Nur für diese Teilpopulation besteht nach Einschätzung der AkdÄ ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Aufgrund der derzeitigen Datenlage sei nach Ansicht der AkdÄ für die gesamte von der Zulassung umfasste Population nur von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen auszugehen, der aber im Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Außerdem reichte der Hersteller in dem Stellungnahmeverfahren noch weitere Daten und Sensitivitätsanalysen nach und es wurde auf eine mögliche Effektmodifikation durch das

Subgruppenmerkmal Diabetes hingewiesen. Das IQWiG ist dem in einem Addendum nachgegangen und zu dem Schluss gekommen, dass es für Diabetes-Patienten lediglich einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gibt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgte in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung vom 16. Juni 2016 der Einschätzung des IQWiG: **Für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für Patienten mit Diabetes mellitus gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für die Behandlung mit Entresto® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus ACE-Hemmer (Enalapril) in Kombination mit einem Betablocker.

Kosten

Die Kosten der Pharmakotherapie mit Entresto® betragen aktuell in der höchsten Dosisstärke in der Packungsgröße N2 mit 56 Tabletten für einen Monat 205,69 Euro sowie in der Packungsgröße N3 für circa ein Quartal mit 7 x 28 Tabletten 692,45 Euro (Stand Lauer-Taxe 15.06.2016). Die Verhandlungen zum Erstattungsbetrag auf Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind noch nicht abgeschlossen.

Fazit

Obwohl Entresto® in der Zulassungsstudie bei leitliniengerecht vorbehandelten Patienten eingesetzt wurde, ist es trotzdem wie ein First-Line-Arzneimittel zugelassen.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die laut Indikation zugelassenen Patienten ist nicht eindeutig, denn

- das Patientenkollektiv war vorselektiert mit einem 20%-igen vornehmlich durch UAWs bedingten Studienausschluss in der Randomisierungsphase,
- das Durchschnittsalter war mit 63 Jahren sehr niedrig für Herzinsuffizienzpatienten,
- der Anteil von NYHA-IV-Patienten lag unter einem Prozent,
- das Patientenkollektiv bestand zu 80 Prozent aus Männern mit geringer klinischer Symptomatik ohne Komorbiditäten.

Der G-BA kommt in seinem Beschluss vom 16. Juni 2016 zu dem Ergebnis, dass es für die Therapie mit Entresto® bei Patienten ohne Diabetes mellitus einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen, für Patienten mit Diabetes mellitus einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gibt.

Eine Therapie mit Entresto® sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, die im NYHA-Stadium II oder III bei reduzierter Ejektionsfraktion ($EF \leq 35\%$) optimal auf einen ACE-Hemmer (oder AT-II-Blocker), Betablocker und gegebenenfalls Aldosteronantagonisten eingestellt sind und dennoch symptomatisch bleiben.

Die Kosten der Pharmakotherapie mit Entresto® liegen deutlich über denen eines ACE-Hemmers oder AT-II-Blockers.

Quellen

- Lauer-Taxe, Stand 15.06.2016
- Novartis: Fachinformation Entresto®, Stand Februar 2016
- McMurray JJV et al.: Angiotensin-Nepriylsin Hemmung versus Enalapril bei Herzinsuffizienz. N Engl J Med 2014; 371: 993-1004
- EMA: Europ. Beurteilungsbericht (EPAR) ENTRESTO, Stand Sept. 2015; <http://www.a-turl.de/?k=ubla>
- Feldmann AM et al.: JAMA 2016; 315: 25-6
- Pharmazeutische Zeitung online: Herzinsuffizienz: Sicherheitsbedenken zu Entresto, 10.12.2015; www.pharmazeutische-zeitung.de
- ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 Eur Heart J 2012; 33: 1787-1847 – doi:10.1093/eurheartj/ehs104 und Eur J Heart Fail 2012; 14: 803-69
- IQWiG-Berichte Nr. 379, Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Stand 30.03.2016
- IQWiG-Berichte Nr. 394, Sacubitril/Valsartan – Addendum zum Auftrag A 15-60, Stand 25.05.2016
- Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Sacubitril/Valsartan (Entresto®), Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de, vom 22. April 2016
- Behandlung der Herzinsuffizienz: Aktuelles zu Sacubitril/Valsartan. AMB 2016; 50(5): 33-5

§ Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG



Mit dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) wurde die frühe Nutzenbewertung eingeführt. Die Idee, dass sich jedes neue Arzneimittel einer Nutzenbewertung im Vergleich zum Therapiestandard stellen muss, sollte in erster Linie zur Reduktion der hohen Kosten für Arzneimittel führen. Ob dies gelungen ist und welche Auswirkung die frühe Nutzenbewertung auf die Arbeit in der Praxis hat, beantwortet der folgende Artikel. Es ist ein Nachdruck aus „Arzneiverordnung in der Praxis“ (AVP) vom Januar 2016.

Hintergrund der frühen Nutzenbewertung

Bis zum Jahr 2011 konnten pharmazeutische Unternehmer die Preise für ihre Medikamente frei festlegen. Mit Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) muss jedes Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff eine frühe Nutzenbewertung im Vergleich zum Therapiestandard durchlaufen. Diese frühe Nutzenbewertung bildet die Grundlage für den neuen Preis des Medikaments.

Wie funktioniert die frühe Nutzenbewertung?

Mit der Markteinführung müssen die pharmazeutischen Unternehmen dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Dossier vorlegen, in dem die Ergebnisse aller relevanten Studien zu dem neuen Wirkstoff aufbereitet sind [1]. In der Regel beauftragt der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Dossiers. Das IQWiG führt in seinem Gutachten die Vor- und Nachteile des neuen Wirkstoffs im Vergleich zur jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) auf. Diese Bewertung wird drei Monate nach Inverkehrbringen des Arzneimittels veröffentlicht. Pharmazeutischen Unternehmen, Verbänden der Industrie, Fachgesellschaften sowie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wird die Möglichkeit zur Stellungnahme zu dieser Nutzenbewertung eingeräumt. Der G-BA fasst spätestens sechs Monate nach Markteinführung des Arzneimittels einen Beschluss, in dem er das Ausmaß des Zusatznutzens bestimmt. Dieses Ausmaß kann unterschiedliche Kategorien annehmen, die in der Nutzenbewertungsverordnung [2] definiert sind.

Unterschiedliche Kategorien nach Nutzenbewertungsverordnung (nach [2])

Ausmaß	Definition
erheblicher Zusatznutzen	Nachhaltige und gegenüber der zVT* bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, insbesondere Heilung der Erkrankung, erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.
beträchtlicher Zusatznutzen	Gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.
geringer Zusatznutzen	Gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.
Zusatznutzen nicht quantifizierbar	Die wissenschaftliche Datenlage lässt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zu.
Zusatznutzen nicht belegt	Es ist kein Zusatznutzen belegt.
geringerer Nutzen	Der Nutzen des bewerteten Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zVT.

* zweckmäßige Vergleichstherapie

Darüber hinaus unterteilt der G-BA die Wahrscheinlichkeit bzw. die Aussagesicherheit des Zusatznutzens in Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt. Mit Wahrscheinlichkeit ist die Sicherheit, Zuverlässigkeit und Verlässlichkeit der Aussage über das Vorhandensein eines Zusatznutzens gemeint, die sich aus der Evidenzlage ableiten lässt.

Erstattungsbetrag des neuen Arzneimittels [3]

Das Ausmaß des Zusatznutzens eines Medikaments bestimmt seinen Erstattungsbetrag. Sofern ein Arzneimittel keinen belegten Zusatznutzen besitzt, jedoch festbetragsgruppenfähig ist, wird es in eine bestehende Festbetragsgruppe eingeordnet. Das Medikament erhält den Festbetrag.

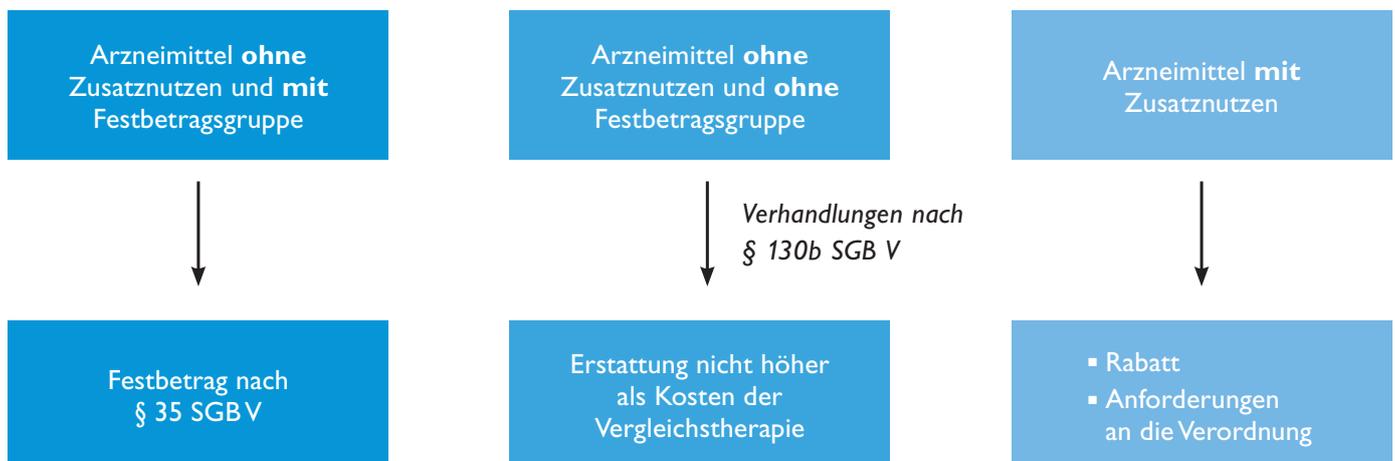
Für einen Wirkstoff ohne Zusatznutzen, der nicht in eine Festbetragsgruppe eingegliedert werden kann, vereinbaren GKV-Spitzenverband und pharmazeutischer Unternehmer einen Erstattungsbetrag. Dieser darf jedoch nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führen als die der zVT. Für Arzneimittel mit Zusatznutzen finden ebenfalls Preisverhandlungen statt. Eine Vereinbarung soll neben dem Erstattungsbetrag auch Anforderungen an die Zweckmäßigkeit, Qualität und Wirtschaftlichkeit beinhalten. Gleichzeitig soll der Vertrag auch regeln, dass Arzneimittel mit Zusatznut-

zen als Praxisbesonderheit im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfung anerkannt werden. Bis zum November 2015 wurden jedoch nur sieben Wirkstoffe als Praxisbesonderheit vereinbart.

Die Verhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und pharmazeutischem Unternehmer sind spätestens sechs Monate nach dem G-BA-Beschluss abzuschließen. Kommt eine Einigung nicht zustande, entscheidet eine Schiedsstelle innerhalb von weiteren drei Monaten. Der durch die Schiedsstelle festgelegte Erstattungsbetrag gilt dann rückwirkend ab einem Jahr nach Markteinführung. Erstattungsbeträge sind in Arzt- und Apothekensoftware hinterlegt. Sie gelten für die private Krankenversicherung gleichermaßen. Darüber hinaus können einzelne Krankenkassen Preisvereinbarungen treffen, die von dem vom GKV-Spitzenverband und pharmazeutischen Unternehmer vereinbarten oder durch Schiedsspruch erzielten Erstattungsbetrag abweichen.

Bewertung des (Zusatz-)Nutzens

BEWERTUNG DES (ZUSATZ-)NUTZENS



Welche Auswirkungen hat die frühe Nutzenbewertung auf die Vertragsärzte?

Für Vertragsärzte ist die frühe Nutzenbewertung von besonderer Bedeutung: Der Stellenwert eines neuen Medikaments im Vergleich zum Therapiestandard wird bereits zu einem frühen Zeitpunkt transparent. Der Vertragsarzt erhält Kenntnis, welche Patientengruppen von der neuen Therapie besonders profitieren und welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu beachten sind.

Welche Anforderungen an eine wirtschaftliche Verordnungsweise sind zu beachten?

Hierbei sind grundsätzlich drei Phasen zu unterscheiden:

Phase 1: Markteintritt bis G-BA-Beschluss

Bis zum G-BA-Beschluss gelten für neue Arzneimittel die allgemeinen Anforderungen für die Verordnungsfähigkeit, insbesondere das Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V. Damit ist ein zugelassenes Arzneimittel grundsätzlich zulasten der GKV verordnungsfähig, sofern dieses verschreibungspflichtig ist und nicht einem gesetzlichen oder einem Verordnungsausschluss nach der Arzneimittel-Richtlinie unterliegt. Die Verordnung kann unwirtschaftlich sein, wenn es bei therapeutisch gleichwertigen Behandlungsalternativen eine kostengünstigere Therapieoption gibt. Es besteht jedoch zu diesem Zeitpunkt eine erhöhte Beweis- und Darlegungslast durch die Prüfungsstelle.

Phase 2: G-BA-Beschluss bis Vereinbarung Erstattungsbetrag

Solange noch kein Erstattungsbetrag feststeht, kann insbesondere die Verordnung von Arzneimitteln ohne Zusatznutzen oder in Teilindikationen ohne Zusatznutzen unwirtschaftlich sein, sofern das Arzneimittel teurer als die zVT ist. Aber auch für Medikamente mit Zusatznutzen ist die Situation zu diesem Zeitpunkt aufgrund ihrer gegebenenfalls höheren Preise im Verhältnis zur Vergleichstherapie mitunter unklar.

Phase 3: Nach Verhandlung des Erstattungsbetrags

Sofern für ein Arzneimittel ohne Zusatznutzen der Erstattungsbetrag auf den Preis der zVT festgelegt wird, ist das neue Arzneimittel aufgrund der gesetzlichen Vorgaben grundsätzlich als wirtschaftlich anzusehen.

Bei Arzneimitteln mit Zusatznutzen und einem Erstattungsbetrag über dem Preis der zVT ist dagegen die Wirtschaftlichkeit der Verordnung differenziert zu beurteilen. Dies liegt darin begründet, dass der G-BA den Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs häufig nach Subgruppen unterscheidet. Dabei wird in vielen Fällen für einzelne Subgruppen ein Zusatznutzen festgestellt, für andere jedoch nicht. **Bei einem indikationsgerechten Einsatz eines Arzneimittels mit einem Zusatznutzen über das gesamte Anwendungsgebiet oder in einer Subpopulation mit hohem Zusatznutzen ist von einer wirtschaftlichen Verordnung auszugehen.** Krankenkassen stufen die Verordnung für Subgruppen ohne Zusatznutzen häufig als unwirtschaftlich ein, obwohl der vereinbarte Erstattungsbetrag als Mischpreis auch diese Subgruppen berücksichtigt. Krankenkassen haben bereits in solchen Konstellationen Einzelfallprüfanträge gestellt. So gab es bereits Prüfanträge für Medikamente zur Behandlung der Hepatitis C in bestimmten Subgruppen (Genotypen), für die der Zusatznutzen nach Beschluss des G-BA nicht belegt ist. In diesen Subgruppen gab es zum Teil keine Daten. Die europäische Zulassungsbehörde ging jedoch von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf diese Patientenpopulationen aus.

Aber auch in anderen Indikationen kann diese Auslegung der Krankenkassen Auswirkungen auf die Versorgung haben: Für Ipilimumab (Yervoy®), das zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms zugelassen ist, hat der G-BA im Jahr 2012 in der Second-Line-Behandlung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care festgestellt. Der G-BA hat aufgrund einer Zulassungserweiterung die Anwendung in der First-Line-Therapie, d. h. nicht vorbehandelte Patienten, neu bewertet. Hier konnte der Zusatznutzen für Patienten ohne eine BRAF-V600-Mutation gegenüber der zVT Dacarbazin nicht belegt werden, da keine ausreichenden Daten vorhanden waren. Bei einem

großen Anteil der nicht vorbehandelten Patienten müssen die Ärzte nun Sorge haben, dass der Einsatz von Ipilimumab aus Sicht der Krankenkassen unwirtschaftlich ist, da die Kosten von Ipilimumab über denen von Dacarbazin liegen. Gleichwohl ist bekannt, dass für Dacarbazin keine Verlängerung des Überlebens nachgewiesen wurde, die Substanz toxisch ist und zudem Ipilimumab als Immuntherapeutikum schlechter wirkt, wenn zuvor – gegebenenfalls aufgrund des Preises – zunächst eine Chemotherapie eingesetzt wird.

Auch im Fall von Apixaban (Eliquis®) zur Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) wird die Problematik besonders deutlich. Der G-BA hat in der Initialbehandlung einer TVT bzw. einer LE plus parallel einzuleitender Prophylaxe bis zu sechs Monate einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor dem Hintergrund eines geringeren Blutungsrisikos gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) festgestellt. Für die Langzeitprophylaxe (> sechs Monate) lagen jedoch keine Daten vor, sodass der Zusatznutzen nicht belegt ist. Das Infragestellen der Wirtschaftlichkeit in der Subgruppe ohne belegten Zusatznutzen durch Krankenkassen hat zur Folge, dass Ärzte die Patienten nach sechs Monaten Therapie mit Apixaban auf VKA umstellen müssten – auf eine Therapie, die mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert sein kann. Um dieses Problem zu entschärfen, sieht der Beschluss des G-BA in der qualitätsgesicherten Anwendung folgenden Passus vor: „Für Patienten, für die nach Einschätzung des Arztes eine Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten, vor allem unter dem Aspekt der mit der Umstellung verbundenen Gefährdung der Patienten, nicht in Frage kommt, aber eine weiterführende Prophylaxe (über 6 Monate hinaus) geboten ist, kann die Fortführung der Therapie mit Apixaban angezeigt sein“.

Die KBV hält eine Klarstellung durch den Gesetzgeber dahin gehend für dringend erforderlich, dass der Erstattungsbetrag die Wirtschaftlichkeit über alle Anwendungsgebiete und damit auch für die Subgruppen ohne Zusatznutzen herstellt. Nur dann ist eine Verordnungssicherheit für die Ärzte gegeben.

Einen wirkstoffbezogenen Überblick über die Inhalte der Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung und das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Subgruppen bietet der Arzneimittelinfoservice der KBV, der unter www.arzneimittelinfoservice.de abrufbar ist.

Fazit

Seit Januar 2011 hat der G-BA den gesetzlichen Auftrag, den Zusatznutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen im Vergleich zum Therapiestandard zu bewerten. Auf der Basis der frühen Nutzenbewertung vereinbaren GKV-Spitzenverband und pharmazeutischer Unternehmer den Preis des neuen Medikaments. Für Vertragsärzte ist die frühe Nutzenbewertung von besonderer Bedeutung: Der Stellenwert eines neuen Medikaments im Vergleich zum Therapiestandard wird bereits zu einem frühen Zeitpunkt transparent. Der Vertragsarzt erhält Kenntnis, welche Patientengruppen von der neuen Therapie besonders profitieren und welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu beachten sind. Die Bewertungen zum Zusatznutzen eines Wirkstoffes sehen jedoch einige Krankenkassen als Grundlage, die Wirtschaftlichkeit einer Verordnung zu hinterfragen. In einigen Fällen gab es bereits Prüfanträge, wenn das Arzneimittel für Patienten aus einer Subgruppe verordnet wurde, für die der Zusatznutzen nicht belegt ist. Diese Auslegung der Krankenkassen kann Auswirkungen auf die Versorgung haben, wie beispielsweise in den Indikationen Hepatitis C und Melanom. Aus Sicht der KBV ist eine Klarstellung des Gesetzgebers erforderlich, um eine Verordnungssicherheit für die Ärzte zu gewährleisten.

Literatur

- [1] Sozialgesetzbuch V: § 35a – Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/35a.html>. Stand: Zuletzt geändert durch Art. 1 u. 2 G vom 16. Juli 2015.
- [2] Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
- [3] Sozialgesetzbuch V: § 130b – Vereinbarungen zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern über Erstattungsbeträge für Arzneimittel: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130b.html>. Stand: Zuletzt geändert durch Art. 1 u. 2 G vom 16. Juli 2015.

Autorin

Britta Bickel
Kassenärztliche Bundesvereinigung
Dezernat 4
Geschäftsbereich ärztliche und veranlasste Leistungen
Abteilung Arzneimittel

SSB-Sprechstunde

Seit Anfang Juli gibt es ein weiteres Serviceangebot der KVBW: eine offene Beratungssprechstunde zum Thema Sprechstundenbedarf (SSB). Einmal im Monat pro Standort (S, KA, RT) – jeweils an einem Mittwochnachmittag von 12 bis 16 Uhr können **Ärzte und Praxismitarbeiter** die SSB-Berater ohne Voranmeldung persönlich kontaktieren. In Freiburg findet die SSB-Sprechstunde individuell auf Anfrage statt.

Diesen Service gibt es in:

Stuttgart immer am **ersten** Mittwoch eines Monats,
Karlsruhe immer am **zweiten** Mittwoch eines Monats,
Reutlingen immer am **dritten** Mittwoch eines Monats,
Freiburg auf Anfrage (0711 7875-3660)

Der jeweilige Beratungsraum ist an der Anzeigetafel am Empfang ausgeschildert.

→ Die nächsten Beratungstermine finden Sie in den Rundschreiben der KVBW.

§ Grippeimpfung: Update 2016/2017



Wie sind die aktuellen Grippeimpfstoffe zusammengesetzt?

Die Grippeimpfstoffe für die Saison 2016/2017 setzen sich gemäß den Empfehlungen von WHO und EMA aus den Antigenen folgender Viren zusammen [1, 2]:

- A/California/07/2009(H1N1)-pdm09-ähnlicher Stamm
- A/Hong Kong/4801/2014(H3N2)-ähnlicher Stamm
- B/Brisbane/60/2008-ähnlicher Stamm (Victoria-Linie)

Die tetravalenten Impfstoffe enthalten zusätzlich den Stamm B/Phuket/3073/2013 (Yamagata-Linie).

Bei B/Brisbane handelt es sich um das „vierte“ Antigen, das in der letzten Saison (2015/2016) nur in den tetravalenten Impfstoffen Fluenz[®] Tetra und Influsplit Tetra[®] enthalten war und nicht in den trivalenten Impfstoffen.

Somit enthalten die trivalenten Impfstoffe in der aktuellen Saison (2016/2017) den B-Stamm (Victoria-Linie), der in der letzten Saison für sehr viele Infektionen verantwortlich war. Unter den bundesweit knapp 69.000 bestätigten Influenza-Infektionen dominierten Influenza-B-Viren mit 55 Prozent, davon bestanden 95 Prozent aus Viren der Victoria-Linie [3]. Gegen diese Viren schützen nun auch die trivalenten Grippeimpfstoffe.

Welchen Grippeimpfstoff muss ich verordnen?

Seit 1. Juli 2015 sind für ganz Baden-Württemberg die wirkstoffgleichen trivalenten Rabatt-Impfstoffe Inluvac[®] und Xanaflu[®] zu verwenden. Die Verordnung muss den genauen Produktnamen enthalten.

Gibt es Ausnahmen, in denen ich einen nicht-rabattierten Grippeimpfstoff zulasten der GKV verwenden kann?

Ja, im medizinisch begründeten **Einzelfall**. Bei bekannten Allergien oder Unverträglichkeiten darf von den oben genannten Rabatt-Impfstoffen abgewichen werden. Die Verordnung eines nicht-rabattierten Impfstoffs ist mit einem „A“ zu kennzeichnen und abzuzeichnen.

Über welchen Bezugsweg erhalte ich den Grippeimpfstoff, und wie erfolgt die Abrechnung?

Grippeimpfstoffe, die im Rahmen von Pflichtleistungen gemäß der Schutzimpfungs-Richtlinie [4] angewendet werden (außer Fluenz[®] Tetra), werden über Sprechstundenbedarf (SSB) bezogen. Der gleiche Bezugsweg gilt für Rabatt-Impfstoffe, die im Rahmen einer Satzungsleistung zum Einsatz kommen (siehe Tabelle 1).

Welche Impzfiffer verwende ich bei Patienten über 60 Jahren mit Indikation?

Dies können beispielsweise Patienten über 60 Jahren mit einer chronischen Krankheit sein (siehe Tabelle 1, Zeile 2). In diesen Fällen hat die Impzfiffer für die Standardimpfung (89111) Vorrang vor der Indikationsziffer (89112).

Abrechnungsziffern und Bezugswege (Verordnung) bei der Grippeimpfung

Art der Impfung	Patient	Abrechnung	Verordnung
Pflichtleistung (Standardimpfung)	Alle Patienten ab 60 Jahren	89111	SSB
Pflichtleistung (Indikationsimpfung)	Chronisch Kranke < 60 Jahren mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung, z. B. bei Asthma, COPD, Diabetes mellitus, MS, Immundefekt, Schwangerschaft Bewohner in Alters- oder Pflegeheimen Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko, z. B. medizinisches Personal, Beschäftigte in Einrichtungen mit Publikumsverkehr	89112	SSB
Pflichtleistung nasal (Indikationsimpfung)	Kinder zwischen 2 und 6 Jahren mit chronischer Krankheit und ohne Kontraindikationen (siehe Infobox)	89112 N	(wird noch mitgeteilt)
Satzungsleistung (nur in Baden-Württemberg)	Personen < 60 Jahren ohne chronische Krankheit und ohne Impfindikation	89133	SSB*

* Ausnahme: Nicht-rabattierte Grippeimpfstoffe im Rahmen der Satzungsleistung sind auf Namen des Patienten (Muster 16) zu verordnen.

Was ist zu tun, wenn ein Grippeimpfstoff nicht lieferbar ist?

Bitte klären Sie zunächst mit der Apotheke, ob der Lieferengpass nur vorübergehend ist und ob andere Apotheken den Impfstoff möglicherweise liefern können. Aktuell gehaltene Informationen finden Sie in den Auflistungen der Lieferengpässe von Human-Impfstoffen des Paul-Ehrlich-Instituts [5].

Die KV kann Ihre Rückmeldungen über (voraussichtlich längerfristig) nicht-lieferbare Impfstoffe sammeln und an die GKV weitergeben.

Die generelle Verordnung eines nicht-rabattierten Impfstoffs ist nur dann zulässig, wenn dieser von der GKV ausdrücklich freigegeben wurde. Dieser Fall kann eintreten, wenn ein Impfstoff entgegen der vertraglichen Zusage des Herstellers über mehrere Wochen oder Monate nicht lieferbar ist. Entsprechende Informationen finden Sie dann auf unserer Homepage (www.kvbawue.de » Praxis » Aktuelles » Nachrichten zum Praxisalltag).

Informationen zu speziellen Impfstoffen

Fluad®

Der adjuvantierte Grippeimpfstoff Fluad® ist nur für Personen ab 65 Jahren zugelassen, und zwar besonders für solche mit einem erhöhten Risiko für Influenza-assoziierte Komplikationen (siehe unter „Chronisch Kranke“ in der Tabelle) [6].

Nach heutigem Kenntnisstand fehlt ein eindeutiger Nachweis, dass Fluad® aufgrund der stärkeren Antikörperbildung auch zuverlässiger gegen Grippe schützt als nicht-adjuvantierte Impfstoffe [7, 8]. Auch für den oft propagierten, angeblich besseren Impfschutz bei älteren Patienten mit eingeschränkter Immunantwort liegen aufgrund methodisch mangelhafter Studien keine klinisch relevanten Belege vor [9].

Angaben des Herstellers zufolge werden sowohl systemische als auch lokale Reaktionen (Schmerz, Rötung, Schwellung) unter Fluad® häufiger beobachtet [6, 8].

Fluenz® Tetra

Seit Februar 2014 existiert die Empfehlung für die bevorzugte Anwendung des nasalen Grippeimpfstoffs bei Kindern zwischen 2 und 6 Jahren mit chronischer Krankheit (siehe Infobox). In diesen Fällen ist die Impfung als GKV-Leistung möglich (GOP 89112 N) [4, 10].

Influsplit Tetra®

Influsplit Tetra® enthält im Gegensatz zu den trivalenten Impfstoffen zwei B-Antigene (B/Brisbane und B/Phuket). Das (bisherige „vierte“) B/Brisbane-Antigen ist aufgrund der

oben genannten WHO-Empfehlung neuer Bestandteil der trivalenten Impfstoffe für die Saison 2016/2017 [6]. Eine Empfehlung der STIKO, wonach tetravalente Grippeimpfstoffe gegenüber trivalenten zu bevorzugen seien, existiert weiterhin nicht.

Intanza®

Intanza® 15 µg ist ein intradermaler Impfstoff für Personen ab 60 Jahren [6]. Zwar können, von wenigen Ausnahmen (Fluad®, Influxsplit Tetra®, Optaflu®) abgesehen, alle konventionellen Impfstoffe auch subkutan verabreicht werden [11]. Wenn jedoch bei einzelnen Patienten mit hohem Hämatomrisiko selbst auf subkutane Injektionen verzichtet werden soll, dann stellt Intanza® eine mögliche Option dar, die in medizinisch begründbaren Ausnahmefällen zulasten der GKV eingesetzt werden kann.

Indikationen für die nasale Grippeimpfung gemäß Schutzimpfungs-Richtlinie [2] speziell für das Alter von 2 bis 6 Jahren

Erhöhte gesundheitliche Gefährdung infolge eines dokumentierten Grundleidens wie zum Beispiel

- chronische Krankheiten der Atmungsorgane (inklusive Asthma bronchiale),
- chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankungen,
- Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen,
- chronische neurologische Krankheiten.

Kontraindikationen für die nasale Grippeimpfung

- Klinische Immunschwäche aufgrund von Erkrankungen oder infolge einer Therapie mit Immunsuppressiva (z. B. akute und chronische Leukämie, Lymphom, symptomatische HIV-Infektion, zelluläre Immundefekte und hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung),
- schweres Asthma,
- akutes Giemen.

➔ Weitere Informationen über Schutzimpfungen finden Sie auf www.kvbawue.de » Praxis » Verordnungen » Impfungen

Fazit

- Die neuen trivalenten Grippeimpfstoffe (Saison 2016/2017) enthalten das Antigen des virulenten B/Brisbane-Stammes, das bis 2015/2016 das „vierte“ Antigen tetravalenter Impfstoffe war.
- Die rabattierten Grippeimpfstoffe Influxac® und Xanaflu® sind weiterhin zur ausschließlichen Versorgung der Patienten einzusetzen – es sei denn, medizinische Gründe sprechen im Einzelfall dagegen.
- Die Impfung mit Fluenz® Tetra ist nur bei chronisch kranken Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren als GKV-Leistung möglich.

Literatur

- [1] Paul-Ehrlich-Institut: Informationen zu Grippeimpfstoffen (Stand: 25.04.2016). http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/impfungen-impfstoffe/influenza-grippeimpfstoffe-saisonal/influenza-grippeimpfstoffe-inhalt.html;jsessionid=3663FF7DFD3EC6A6426A0A6B25F47CFE.1_cid344?nn=3252232#anker (Zugriff am 21.06.2016)
- [2] European Medicines Agency: Regulatory information – EU recommendations for composition of 2016/2017 seasonal influenza vaccines. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/04/news_detail_002505.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (Zugriff am 21.06.2016)
- [3] Anon: Hat nicht gepasst – Mismatch beim Grippeimpfstoff. Deutsche Apotheker-Zeitung 2016; 156(19): 17
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss: Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Schutzimpfungen nach § 20i Abs. 1 SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie/SI-RL) in der Fassung vom 21. Juni 2007/18. Oktober 2007, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2007, Nr. 224 (S. 8154), zuletzt geändert am 27. November 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 05.02.2016 B3, in Kraft getreten am 06. Februar 2016. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1118/SI-RL_2015-11-27_iK-2016-02-06.pdf (Zugriff am 23.06.2016)
- [5] Paul-Ehrlich-Institut: Auflistungen der Lieferengpässe von Human-Impfstoffen. http://www.pei.de/DE/Arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/lieferengpaesse/listen-lieferengpaesse-humanimpfstoffe/listen-node.html;jsessionid=F50B7411C7BADEF63230EC08AA235B95.1_cid344 (Zugriff am 23.06.2016)
- [6] www.fachinfo.de
- [7] Adjuvantierter Grippeimpfstoff FLUAD – kein klinisch relevanter Vorteil belegt. *Arznei-telegramm* 2007; 38(5): 48
- [8] STIKO: Saisonale Influenzaimpfung: Häufig gestellte Fragen und Antworten. Stand: 02.09.2014. http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq_ges.html#f2464198 (Zugriff am 23.06.2016)
- [9] *Arznei-telegramm* Arzneimitteldatenbank (atd): Bewertung: Influenza-(Grippe-)Impfstoff. Stand: 31.08.2013
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie: Umsetzung STIKO-Empfehlungen August 2013. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2586/2013-12-05_SI-RL_STIKO-Empfehlungen-08-2013_TrG.pdf (Zugriff am 23.06.2016)
- [11] Antikoagulation und Verabreichung von Impfstoffen. *Verordnungsforum* 2014; 30: 19-20

§ Aktuelle Informationen zur Krankenförderung

Die Verordnung von Krankenförderungen mit dem Verordnungsvordruck Muster 4 und den zugehörigen Regelungen (Genehmigung ja/nein, Wahl des Transportmittels) stellt ein Paradebeispiel für überbordende Bürokratie im Gesundheitswesen dar. Im folgenden Artikel stellen wir Ihnen die wichtigsten Fakten zur Krankenförderung zusammen und weisen in dem Zusammenhang auf zwei (eher marginale) Neuerungen in der Krankentransport-Richtlinie hin.

Wann darf eine Krankenförderung verordnet werden?

Wie immer gilt, dass die Leistung medizinisch notwendig sein muss. Konkret heißt dies, dass die Behandlung, zu der der Patient gebracht wird, notwendig ist und dass dem Patienten ein eigenständiges Aufsuchen des Behandlungsortes nicht zugemutet werden kann. Der Patient kann also nicht zu Fuß hingehen und darf nicht in der Lage sein, ein öffentliches Verkehrsmittel oder einen privaten PKW (auch nicht als Beifahrer) zu benutzen.

Wer stellt den Transportschein (Muster 4) aus?

Der Transportschein ist von demjenigen Arzt auszustellen, der den Zustand des Patienten fachlich beurteilen kann.

Ein häufiger Streitpunkt ist der Transport eines Patienten zu und von einem Zahnarztbesuch:

- Vertragszahnarzt verordnet: nur wenn die zahnärztliche Behandlung den Patienten derart beeinträchtigt, dass ein Rücktransport notwendig wird (diese bisher schon gültige Regelung wurde nun in der Krankentransport-Richtlinie konkretisiert, siehe Infobox).
- Vertragsarzt verordnet: wenn die Ursache für die Immobilität (und damit für die Notwendigkeit des Transports zum Zahnarzt) allgemeinärztlicher, internistischer, neurologischer, orthopädischer oder chirurgischer Natur ist.

Wann ist vorab eine Genehmigung der Krankenkasse erforderlich?

- a. Medizinisch notwendige Beförderung zu (voll-/teil-)stationärem und zu vor-/nachstationärem Krankenhausaufenthalt:
 - ➔ keine Genehmigung erforderlich.
- b. Medizinisch notwendige Beförderung zu **ambulanter Operation**:
 - ➔ keine Genehmigung erforderlich.

Ausnahme: Manche Krankenkassen fordern das Einholen einer Vorab-Genehmigung, wenn es sich – wie bei Katarakt-Operationen – um einen nicht-stationsersetzenden Eingriff handelt. Eine eindeutige Abgrenzung von stationsersetzenden und nicht-stationsersetzenden Eingriffen zum Beispiel über den AOP-Katalog ist nicht möglich. Laut Bundessozialgericht (BSG) zählen zu „stationsersetzend“ auch Fälle, bei denen sich Patienten selbst gegen eine Krankenhausbehandlung entscheiden und sich stattdessen ambulant behandeln lassen. Bei Unklarheit empfiehlt es sich, auch bei ambulanten Operationen eine Genehmigung der Krankenkasse einzuholen.

- c. Medizinisch notwendige Beförderung zu ambulanter Behandlung:
 - ➔ Genehmigung erforderlich [1].

Voraussetzung für eine Verordnung und eine Genehmigung sind

- hochfrequente Behandlungen, zum Beispiel bei Dialyse oder Tumorthherapie (siehe Infobox)
- dauerhafte Mobilitätseinschränkung, zum Beispiel bei Schwerbehinderung (Merkzeichen „aG“, „Bl“, „H“), Pflegestufe 2 und 3 oder einer vergleichbaren Erkrankung [2].

Der Patient sollte informiert werden, dass er sich (in den Fällen gemäß b und c) vor Antritt der Fahrt um die Genehmigung kümmern muss. Nimmt er eine Fahrt in Anspruch, bevor sie genehmigt wurde, wird der Vertragsarzt nicht regresspflichtig.

Auch für den Vertragsarzt/Vertragszahnarzt gilt, dass er die Verordnung vor der Beförderung ausstellen soll. Nur in Ausnahmefällen, insbesondere in Notfällen, kann er nachträglich verordnen [3].

Änderungen der Krankentransport-Richtlinie, in Kraft seit 05.05.2016

- Mit der vorliegenden Neufassung der Krankentransport-Richtlinie hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) klargestellt, dass deren Anwendbarkeit auch für den vertragszahnärztlichen Bereich gilt [4]. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass Vertragszahnärzte Krankentransportleistungen nach berufsrechtlichen Vorgaben nur im Zusammenhang mit vertragszahnärztlicher Behandlungsbedürftigkeit verordnen können [5].
- Mit der vorliegenden Neufassung der Krankentransport-Richtlinie wurde der Begriff „onkologische Chemotherapie“ präzisiert in „parenterale antineoplastische Arzneimitteltherapie/parenterale onkologische Chemotherapie“ [4]. Grund dafür ist, dass durch den medizinischen Fortschritt neue Substanzen (zum Beispiel monoklonale Antikörper, Proteinkinase-Inhibitoren) eingeführt wurden, die nicht als Chemotherapie bezeichnet werden. Viele dieser Therapien erfolgen ebenfalls in einer vergleichbar hohen Behandlungsfrequenz über einen längeren Behandlungszeitraum. Zugleich beeinträchtigt die Behandlung den Patienten ebenfalls in einer Weise, die eine Beförderung unerlässlich macht [5]. Die Genehmigungspflicht für Fahrten zu ambulanten Tumortherapien bleibt dadurch unberührt.

Wie viel muss der Patient zuzahlen?

Die Zuzahlung beträgt zehn Prozent, mindestens jedoch fünf Euro und maximal zehn Euro, unabhängig von der Art des Fahrzeugs und vom Alter des Patienten [6]. Über die Höhe der Zuzahlung sollte der Patient vorab informiert werden.

➔ Alle weiteren Informationen zu den Krankentransporten finden Sie auf:

www.kvbawue.de » Praxis » Verordnungen
» Sonstige Verordnungen

oder im Verordnungsforum Ausgabe 17:

www.kvbawue.de » Presse » Publikationen

» Verordnungsforum » Verordnungsforum Archiv



Literatur

- [1] § 6 Abs. 3 und § 8 Abs. 1 Satz 2 KT-RL i. V. m. § 9 KT-RL
 [2] § 8 Abs. 2 KT-RL
 [3] § 2 Abs. 2 KT-RL
 [4] Bundesministerium für Gesundheit: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krankentransport-Richtlinien: zahnärztliche Verordnung/Krankenfahrten zur ambulanten Behandlung vom 18. Februar 2016. <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/25/#tab/beschluesse/details/2499/listContext/beschluesse> (Zugriff am 17.05.2016)
 [5] Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krankentransport-Richtlinien: zahnärztliche Verordnung/Krankenfahrten zur ambulanten Behandlung vom 18. Februar 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3611/2016-02-18_KT-RL_Fahrten-amb-Behandlung-ZAE_TrG.pdf (Zugriff am 17.05.2016)
 [6] § 60 Abs. 2 Satz 2 SGB V i. V. m. § 61 Satz 1 SGB V

Neues auf www.kvbawue.de

Um Sie über die wichtigsten Neuerungen auf unserer Homepage auf dem Laufenden zu halten, geben wir Ihnen hier einen aktuellen Überblick. Außerdem finden Sie auf der Homepage tagesaktuell die neuesten Nachrichten über Verordnungen und Vereinbarungen (siehe www.kvbawue.de » Praxis » Aktuelles).

7. Juli 2016

Neue Arzneimittel-Festbeträge seit 1. Juli 2016

Zum 1. Juli 2016 hat der GKV-Spitzenverband die Festbeträge für eine Reihe von Wirkstoffgruppen gesenkt. Da nicht alle pharmazeutischen Hersteller daraufhin ihre Verkaufspreise auf das neue Festbetragsniveau abgesenkt haben, müssen die Patienten bei bestimmten bisher zu- und/oder aufzahlungsfreien Arzneimitteln seit 1. Juli 2016 mit Eigenanteilen bei Zuzahlungen und **Mehrkosten** rechnen.

Bei folgenden Arzneimitteln können seit 1. Juli 2016 Mehrkosten anfallen:

- inhalative orale Beta-2-Sympathomimetika: Olodaterol
- inhalative nasale Glukokortikoide: Dexamethason
- Protonenpumpenhemmer: Esomeprazol (in einzelnen Fällen)
- H1-Antagonisten (neu gebildete Festbetragsgruppe): Mizolastin, Rupatadin

Wird ein Arzneimittel, dessen Preis den Festbetrag übersteigt, verordnet und abgegeben, ist der Arzt gemäß § 73 Abs. 5 SGB V verpflichtet, den Patienten auf die anfallenden Mehrkosten hinzuweisen. Wenn es sich um ein Rabattarzneimittel handelt, fallen trotz Überschreitung des Festbetrages keine Mehrkosten für den Patienten an.

Bei folgenden Wirkstoffen sind seit 1. Juli 2016 mehr Präparate **zuzahlungspflichtig**:

- Fixkombination AT-II-Blocker + Hydrochlorothiazid (HCT): Telmisartan + HCT, Valsartan + HCT
- Protonenpumpenhemmer: Omeprazol, Pantoprazol
- Antipsychotika: Risperidon (neu gebildete Festbetragsgruppe)

Grundsätzlich gilt, dass Arzneimittel, deren Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer mindestens 30 Prozent unter dem jeweils gültigen Festbetrag liegt, von der Zuzahlung freigestellt werden können, wenn hieraus Einsparungen zu erwarten sind. Bei einer Festbetragsenkung kann dieser Vorteil entfallen.

➔ Die Erläuterung des Verfahrens zur Festlegung des Festbetrages finden Sie auf der Website des G-BA: www.g-ba.de » Informationsarchiv » Richtlinien » Arzneimittel-Richtlinie



19. Mai 2016

Neues Muster 1 (Arbeitsunfähigkeits-Bescheinigung / Auszahlungsschein)

Vertragsärzte müssen AU-Bescheinigungen nicht an die Krankenkassen übermitteln.

Seit 1. Januar 2016 gibt es ein neues Muster 1, in dem die Arbeitsunfähigkeits-(AU-)Bescheinigung und der alte „Auszahlungsschein“ (Muster 17) zusammengefasst sind.

Es gibt vier Ausfertigungen (Durchschläge) des Musters 1:

- für die Krankenkasse,
- für den Arbeitgeber,
- für den Versicherten (neu seit 1. Januar 2016) und
- für den Arzt.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, wer für die Übermittlung des Durchschlags an die Krankenkasse zuständig ist – Patient oder Arzt?

Rechtlich ist der ausstellende Arzt nicht verpflichtet, den Durchschlag an die Krankenkasse zu übermitteln. Der Patient soll insbesondere bei der Inanspruchnahme von Krankengeldzahlungen eigenverantwortlich auf seine finanziellen Ansprüche achten.

Gleichwohl darf die Praxis die Übermittlung an die Krankenkasse für den Patienten erledigen, wenn dies aus organisatorischer Sicht vorteilhaft erscheint, sofern das vorab mit dem Patienten so abgestimmt wurde.

Der Vollständigkeit halber weisen wir nochmals darauf hin, dass Sie dem Versicherten seinen Durchschlag grundsätzlich aushändigen sollten, da sonst bei versehentlich lückenhaftem AU-Verlauf der Anspruch auf Krankengeld verloren gehen kann und die Praxis dadurch einem vermeidbaren Haftungsrisiko ausgesetzt wäre.

→ Weitere Details sind in der Broschüre zur Arbeitsunfähigkeit enthalten: www.kvbawue.de » Presse
» Publikationen » Broschüren



Glossar der Abkürzungen

ABIM	American Board of Internal Medicine
ACC	American College of Cardiology
ACE	angiotensin-converting enzyme
ACS	akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AOP-Katalog	Katalog ambulant durchführbarer Operationen und sonstiger stationersetzender Eingriffe gemäß § 115b SGB V
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor
ASS	Acetylsalicylsäure
AT-II-Blocker	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
AU	Arbeitsunfähigkeit
AVP	Arzneiverordnung in der Praxis
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BSG	Bundessozialgericht
CETP	Cholesterinester-Transferprotein
CRP	C-reaktives Protein
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCT	Hydrochlorothiazid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDL	low-density lipoprotein
LE	Lungenembolie
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
NRF	Neues Rezeptur-Formularium
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin Typ 9
PDE-5	Phosphodiesterase 5
PKW	Personenkraftwagen
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster (Study)
SSB	Sprechstundenbedarf
STIKO	Ständige Impfkommission
TVT	tiefe Venenthrombose
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
VKA	Vitamin-K-Antagonist
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Verordnungsmanagement Ihre Ansprechpartner in der KVBW

Fragen zum Thema Einzelverordnungen

Verordnungsberatung Arzneimittel

Dr. Richard Fux 0711 7875-3663
Tanja Krummrein
Claudia Speier
Dr. Reinhild Trapp

Verordnungsberatung Impfungen, Heil- und Hilfsmittel, Sonstiges

Susanne Maurer 0711 7875-3669
Martina Mildenberger
Ute Seene
Diana Siegle

Sie erreichen uns auch per E-Mail:
verordnungsberatung@kvbawue.de

Fragen zum Thema Sprechstundenbedarf

Beate Bechtold 0711 7875-3660
Stephanie Brosch
Andrea Damm Sie erreichen uns auch per E-Mail:
Bettina Kemmler sprechstundenbedarf@kvbawue.de
Aikje Lichtenberger
Simone Schanz
Heidrun Single
Brigitte Weiss

Fragen zu Verordnungsstatistiken

Katrin Oswald 0711 7875-3114

Impressum

Verordnungsforum 39
Juli 2016

Herausgeber	KVBW Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg Albstadtweg 11 70567 Stuttgart
Kontakt	verordnungsforum@kvbawue.de
Redaktion	Dr. med. Norbert Metke (verantwortlich) Dr. med. Richard Fux Thomas Göckler Swantje Middeldorff Ute Noack Karen Schmidt Monica Sørum-Kleffmann Dr. rer. nat. Reinhild Trapp Dr. med. Ewald Unteregger Dr. med. Michael Viapiano
Autoren KVBW	Dr. med. Richard Fux Thomas Göckler Ute Seene Dr. rer. nat. Reinhild Trapp
Autoren extern	Hanna Beck, Gemeinsame Prüfungseinrichtungen Baden-Württemberg Susanne Braun, AOK Baden-Württemberg Prof. Dr. med. Klaus Mörke, Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie
Erscheinungstermin	Juli 2016
Gestaltung	VISCHER&BERNET GmbH
Layout und Satz	Tanja Peters
Auflage	21.000
Anmerkung	Über die Zusendung von Leserbriefen freuen wir uns. Allerdings können wir nicht jeden Beitrag veröffentlichen und nehmen eventuell Kürzungen vor. Für namentlich gekennzeichnete Artikel sind die Autoren verantwortlich. Sie stellen nicht unbedingt die Meinung des Herausgebers dar. Die Begriffe „Arzt“ und „Therapeut“ im Text stehen immer sowohl für die männliche als auch die weibliche Berufsbezeichnung.

KVBW

Kassenärztliche Vereinigung
Baden-Württemberg
Albstadtweg 11
70567 Stuttgart
Telefon 0711 7875-0
Telefax 0711 7875-3274