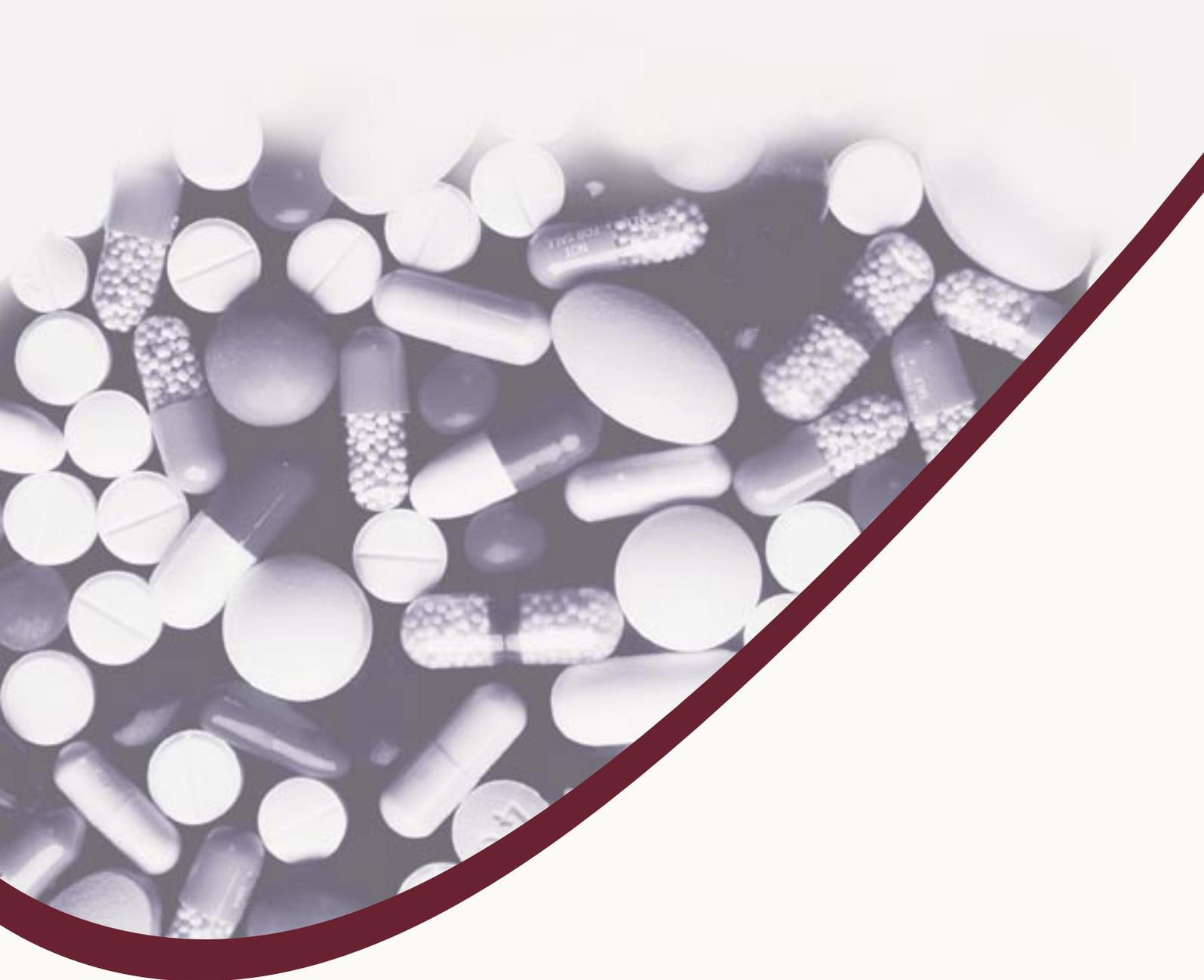


Verordnungsforum

Schwerpunkt

Arzneimittelverordnung

8



Alles Gute.

KVBW

Ihre Ansprechpartner in der KVBW

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

Claudia Speier	Tel. 0721/5961-1370
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp	Tel. 0721/5961-1370
Bernhard Vollmer	Tel. 07121/917-2137

Als Ansprechpartner für Fragen im Zusammenhang mit dem Sprechstundenbedarf stehen Ihnen folgende Mitarbeiter zur Verfügung:

Brigitte Weiss	Tel. 0711/7875-3247
Monika Schneidewind	Tel. 0761/884-4226
Dagmar Sehlinger	Tel. 0761/884-4329
Heidrun Single	Tel. 07121/917-2173
Petra Liese	Tel. 0621/3379-1614
Jutta English	Tel. 0621/3379-1656
Elisabeth Kissel	Tel. 0621/3379-1613

Folgende Mitarbeiter stehen Ihnen im Zusammenhang mit Wirtschaftlichkeitsprüfungen gerne beratend zur Seite:

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

VORWORT

Ca. 243.147.024,88 Euro

„3. Rückzahlung der überschrittenen Arznei- und Heilmittelausgabenvolumen

Die Überschreitung der Ausgabenobergrenzen 2007 für Arznei- und Heilmittel gemäß § 84 SGB V sind in Höhe von ca. 243.147.024,88 EUR für Arzneimittel und in Höhe von ca. (Anmerkung: Genauer Betrag wird vom MDK noch bekannt gegeben) für Heilmittel kassenspezifisch mit der morbiditätsbedingten Gesamtvergütung 2009 zu verrechnen.“

Dies wurde uns von den Kassen im Rahmen der Schiedsamtverhandlungen für das Honorarvolumen 2009 am 18. November 2008 übermittelt. Mit solchen erstmals in dieser Form gestellten Forderungen nach Budgetausgleich stellen die Kassen unsere bisherige **gemeinsam** betriebene Politik der Förderung eines rationalen, sparsamen Ordnungsverhaltens infrage. Unser „Verordnungsforum“ wurde ja bewusst in Teil II von Kassen und KV gemeinsam gestaltet, damit Kassen und KVBW in der Verfolgung der Ziele einer rationalen Pharmakotherapie eine gemeinsame Sprache sprechen.

Eine rationale Pharmakotherapie mit dem Ziel, die Patienten sehr gut zu versorgen und gleichzeitig den Einsatz von Medikamenten auf das sinnvolle Maß zu begrenzen, reicht sicher nicht aus, diesen Überschreibungsbetrag zu vermeiden. Budgets – seit 1993 scharf geschaltet, aber noch nie exekutiert – haben nichts mit der Realität gemein. Die Arzneimittelbudgets 2008 waren in allen Bundesländern niedriger als die realen Ausgaben 2007. Dass die Arzneimittelausgaben sinken werden, hat bei ungehemmtem Marktzugang neuer, zum Teil extrem teurer Präparate nie ein Verhandlungspartner wirklich geglaubt.

Natürlich gibt es unwirtschaftliche Verordnungen durch Ärzte. Viele haben im November Post von der Prüfstelle mit Regressandrohungen in bislang ungeahnten Höhen (Gesamtsumme über 22 Millionen Euro!) bekommen. Ich vermute, dass die meisten Betroffenen gute Gründe für ihr Ordnungsverhalten anführen können. Sie haben aber die massive psychische Belastung zu tragen und müssen viel Zeit investieren. Dass in vielen Fällen bekannte und anerkannte Praxisbesonderheiten nicht berücksichtigt wurden, ist völlig unverständlich.

Gefordert ist aktuell ganz offensichtlich nicht eine rationale Verordnung, sondern eine rationierte Verordnung. Dies würde in völliger Abkehr von unseren bisherigen Empfehlungen bedeuten, dass beim geringsten Zweifel an der Notwendigkeit einer Verordnung zulasten der GKV ein Privatrezept ausgestellt wird. Dann kann der Patient in aller Ruhe mit seiner Krankenkasse abklären, ob er seine Kosten erstattet bekommt.

Ich hoffe, dass es nicht so weit kommt. Ich hoffe, dass wir mit den Kassen gemeinsam eine sachorientierte Arzneimittelpolitik weiterführen können.

Dieses Heft soll Ihnen wie in der Vergangenheit eine Hilfe im schwierigen Praxisalltag sein.

Ihr



Dr. Jan Geldmacher

INHALTSVERZEICHNIS

Teil 1

Verordnungen in der Arztpraxis – eine anspruchsvolle Aufgabe	04
Sicher durch den Richtlinienschwungel – Workshop der Management Akademie der KV Baden-Württemberg (mak) für neu niedergelassene Ärzte	04
Verordnung von Sprechstundenbedarf ohne Stolperfallen und Regressgefahr – neues Seminar der mak	05

Arzneimittelverordnung

Top 20 der umsatzstärksten Wirkstoffe (Aggregate) in Baden- Württemberg 2006 – Mit einem Kommentar von Dr. Jan Geldmacher	07
Ist die Behandlung der akuten Rhinosinusitis mit Antibiotika sinnvoll?	08
Wichtige Informationen zu Clopidogrel	11
Empfehlungen der AkdÄ zur Verordnung von benzodiazepinhaltigen Hypnotika	14
Arzneiverordnungen während eines stationären Aufenthaltes	16
Jetzt verschreibungspflichtige Johanniskrautpräparate im Handel	16
Änderungen in der Verordnungsfähigkeit arzneimittelähnlicher Medizinprodukte	17

Aus dem Prüfungsgeschäft

Regressanträge drohen – ADHS-Therapie bei Erwachsenen!	18
--	----

Aktuelle Informationen

Orthonyxiespange ist kein ordnungsfähiges Hilfsmittel	19
Neue Rahmenvereinbarung über die Versorgung mit aufsaugenden und ableitenden Inkontinenzhilfen für Versicherte der AOK in Baden-Württemberg	19
Sprechstundenbedarf	20
Neues von der Rabattschlacht	20
EMA empfiehlt Ruhen der Zulassung von Acomplia® (Rimonabant)	21
Neuer Service der AkdÄ: Drug Safety Mail	21

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)

Dysport® zur Reduktion mimischer Falten als Lifestyle-Arzneimittel eingestuft	22
Therapiehinweis zu Sitagliptin (Januvia®)	23

Für Sie gelesen

Aus „Wirkstoff aktuell“ der KBV	
Venlafaxin (Trevilor®)	24
Zoledronsäure (Aclasta®)	25

Teil 2

Informationen der KV Baden-Württemberg und der Landesverbände der Krankenkassen in Baden-Württemberg nach § 73 Abs. 8 SGB V

Wer ist die Arbeitsgruppe Arzneimittel?	27
---	-----------

Schmerztherapie

Schmerztherapie nach dem Stufenschema der WHO	29
Stark wirkende Opiat/Opioid-Analgetika (Stufe III nach WHO)	30
Gefahren durch Fentanyl-Pflaster von Dr. med. Klaus Ehrenthal	33
Das Kreuz mit dem Kreuz – Beachtenswertes bei der Substitution von Fentanyl-Pflastern	34

Lyme-Borreliose

von Prof. Dr. med. Reinhard Kaiser	36
--	-----------

Ein Glossar der Abkürzungen finden Sie auf der hinteren Umschlagseite.

Verordnungen in der Arztpraxis – eine anspruchsvolle Aufgabe

Vor Ihnen liegt die achte Ausgabe des Heftes „Verordnungsforum“. In dieser Ausgabe haben wir die Themen aufgegriffen, die bei uns von den Vertragsärzten häufig nachgefragt werden. Besonders brisant ist der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel und die damit verbundenen Probleme im Praxisalltag. Durch die Einführung clopidogrelhaltiger „Alternativpräparate“ wird die Situation besonders unübersichtlich. Überdies informieren wir Sie über den Antibiotikaeinsatz bei Rhinosinusitis sowie über Beachtenswertes bei der Verordnung von benzodiazepinhaltigen Hypnotika.

Mit der Einführung der Rubrik „Neues aus dem Prüfgeschäft“ möchten wir Sie über aktuelle Ergebnisse von Prüfverfahren und rechtliche Stolperfallen im Verfahren informieren, um Ihnen so auch für Ihre Verordnungspraxis nützliche Tipps an die Hand zu geben.

Am Ende des ersten Teils des Heftes haben wir für Sie wie immer die Entscheidungen des G-BA sowie weitere aktuelle Informationen zusammengefasst.

Im zweiten Teil der Broschüre haben wir uns gemeinsam mit den Vertragspartnern – den Krankenkassen – mit der Therapie von Schmerzen auseinandergesetzt, wobei wir uns aus Kapazitätsgründen auf die Therapie mit stark wirksamen Opioiden, insbesondere neuerer, teurerer Arzneiformen beschränkt haben. In einem zweiten Schwerpunkt befassen wir uns mit der Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose, die – wie vielfach an uns gemeldet wurde – durch unseriöse Berichterstattung in der Laienpresse und schwer nachvollziehbare Verordnungsempfehlungen aus dem stationären Bereich in der hausärztlichen Praxis zu Problemen führt.

Wir möchten mit Ihnen den Dialog fortführen. Schreiben Sie uns oder rufen Sie uns an, denn erst Ihre Rückmeldungen an uns eröffnen die Chance, unser Beratungs- und Informationsangebot noch besser an Ihren täglichen Bedürfnissen auszurichten.

Sicher durch den Richtlinienschungel – Workshop der Management Akademie der KV Baden-Württemberg (mak) für neu niedergelassene Ärzte

Die Kenntnis der gesetzlichen Vorgaben und Richtlinien bei der Verordnung von Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln ist ein Schlüsselfaktor für einen unbelasteten Start in die eigene Praxis. Regresse für falsche oder unzulässige Verordnungen haben nicht selten ihre Ursache in fehlender Information.

Um hier den Einstieg zu erleichtern, gibt es den Workshop „Sicher durch den Richtlinienschungel“ bei der mak in Zusammenarbeit mit dem Geschäftsbereich Verordnungsmanagement. Ihre positiven Rückmeldungen auf die erste Veranstaltungsreihe 2008 haben uns bestärkt, auch im Jahr 2009 wieder fünf Termine anzubieten.

Der Workshop bietet einen Überblick über die wichtigsten Inhalte der Arznei-, Heil- und Hilfsmittelrichtlinien. Die Verordnung von Impfstoffen wird anhand der neuen Schutzimpfungsrichtlinie besprochen. Weitere Themen sind der Umgang mit Richtgrößen sowie die Möglichkeiten der neutralen Information

im Bereich der Printmedien und des Internets. Auch die häufigsten aktuellen Fragen aus den Arztpraxen wurden in das Programm eingearbeitet.

Während des Workshops sollen auch aktuelle Fragen angesprochen und ein intensiver Austausch mit den Teilnehmern ermöglicht werden.

Ärzte, die schon länger niedergelassen sind und sich für den Workshop interessieren, können selbstverständlich auch gerne teilnehmen.

Die aktuellen Termine für das kommende Jahr sind:

Karlsruhe: Mittwoch, 11. Februar 2009
Stuttgart: Mittwoch, 8. April 2009
Mittwoch, 11. November 2009
Reutlingen: Mittwoch, 24. Juni 2009
Freiburg: Mittwoch, 23. September 2009

Verordnung von Sprechstundenbedarf ohne Stolperfallen und Regressgefahr – neues Seminar der mak

| 05

Bei der Verordnung von Sprechstundenbedarf gibt es vieles zu beachten: In diesem neuen Seminar lernen Sie, wie Sie die Hindernisse bei der Verordnung von Sprechstundenbedarf sicher umgehen und Regresse zuverlässig vermeiden können. Anhand vieler praktischer Beispiele erfahren Sie, wann und in welcher Form Sprechstundenbedarf verordnet werden kann, was zur Grundausstattung einer Praxis gehört und auf welche Weise die Ersatzbeschaffung erfolgt.

Das Seminar richtet sich an alle Ärzte und Mitarbeiter in der Praxis, die ihre Kenntnisse in der Verordnung von Sprechstundenbedarf festigen wollen.

Die aktuellen Termine für das kommende Jahr sind:

Stuttgart: Mittwoch, 18. März 2009
Freiburg: Mittwoch, 10. Juni 2009
Reutlingen: Mittwoch, 16. September 2009
Karlsruhe: Mittwoch, 4. November 2009

Bei Interesse an einer der beschriebenen Veranstaltungen finden Sie das Anmeldeformular der mak im Internet unter www.mak-bw.de oder unter www.kvbawue.de

Weiterhin erreichen Sie die mak unter:

Tel. 0711/7875-3369

Fax 0711/78 75-3274

info@mak-bw.de

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

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

ARZNEIMITTLERVERORDNUNG

Top 20 der umsatzstärksten Wirkstoffe (Aggregate) in Baden-Württemberg 2006

Mit einem Kommentar von Dr. Jan Geldmacher

Rang	Arzneistoffgruppe	Ausgaben in Mio. Euro	% Anteil an Gesamt-Ausgaben
1	Zytostatika-Rezepturen	139	4,64
2	Blut-Glukose-Teststreifen	73	2,44
3	Interferon beta-1a	47	1,57
4	Clopidogrel	45	1,51
5	Omeprazol	42	1,42
6	Pantoprazol	41	1,38
7	Simvastatin	40	1,36
8	Verbandstoffe	34	1,16
9	Salmeterol auch in Kombination mit anderen Mitteln	32	1,07
10	Metoprolol	31	1,05
11	Fentanyl	30	1,02
12	Erythropoetin	28	0,95
13	Olanzapin	26	0,88
14	L-Thyroxin-Natrium	24	0,82
15	Diclofenac	24	0,81
16	Esomeprazol	24	0,81
17	Rezepturen, individuell hergestellte Zubereitungen	24	0,80
18	Etanercept	23	0,77
19	Risperidon	21	0,73
20	Interferon beta-1b	21	0,71

Verordnungsdaten des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung Baden-Württemberg

Die Auflistung der Wirkstoffe zeigt, in welchen Bereichen sicher ohne Belastung der Patienten und der Patienten-Arzt-Beziehung problemlos eingespart werden kann.

Blutglukoseteststreifen sind bei insulinpflichtigen Diabetikern, insbesondere bei intensivierter Therapie unverzichtbar, werden aber auch bei nicht insulinpflichtigen Diabe-

tikern in erheblichem Umfang eingesetzt. Bei diesen reichen jedoch in den allermeisten Fällen gelegentliche Blutzuckertagesprofile aus (siehe auch Verordnungsforum 1).

Zu **Clopidogrel** siehe den Artikel in diesem Heft. Bei entsprechender Indikation sollte immer ein „Generikum“ gegeben werden.

Die Verordnungshäufigkeit von **Omeprazol** und **Pantoprazol** ist rational nicht nachvollziehbar! Es handelt sich um hochwirksame Medikamente zur Behandlung von Ulcusleiden und Refluxösophagitis. Der Einsatz zur Eradikationsbehandlung von *Helicobacter pylori* ist aus unserer Sicht für die Kosten nicht verantwortlich. Sie haben keine Zulassung zur Behandlung von uncharakteristischen Oberbauchbeschwerden oder saurem Aufstoßen. Mit indikationsgerechtem Einsatz lassen sich ganz erheblich Kosten sparen.

Simvastatin ist ein hervorragendes Medikament zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen nach einem atherothrombotischen Ereignis. Der Einsatz zur Prophylaxe solcher Ereignisse ist nur bei sehr hohem Ri-

siko (über 20 Prozent in zehn Jahren) solcher Ereignisse gerechtfertigt!

Bei **Fentanyl** – im Allgemeinen im niedergelassenen Bereich als Pflaster verordnet – sollte man die Indikation hinterfragen, preisgünstigen oralen retardierten Morphinpräparaten bei der Ersteinstellung den Vorzug geben und bei notwendiger Verordnung Generika bevorzugen (bitte beachten Sie auch unsere Ausführungen im Teil 2 dieser Broschüre).

Die Verordnung von **L-Thyroxin** bei „latenter“ Hypothyreose muss hinterfragt werden. Bei zahlreichen sonst gesunden Menschen ist eine Therapie nicht erforderlich! Bei ihnen genügt eine klinische, gelegentlich laborchemische Kontrolle.

Ist die Behandlung der akuten Rhinosinuitis mit Antibiotika sinnvoll?

Die akute Rhinosinuitis entsteht meistens aus einer fortgeschrittenen Rhinitis, die oftmals viral bedingt ist. Die Diagnostik beruht in erster Linie auf Anamnese sowie klinischen Befunden und verschiedenen Symptomen wie zum Beispiel Schmerzen im Gesichtsbereich mit einseitigem Druck bzw. Klopfschmerzhaftigkeit, Beschwerden bei der Nasenatmung [1].

In den USA werden 80 Prozent der Patienten mit der Diagnose akute Rhinosinuitis mit Antibiotika behandelt, in Europa zwischen 72 Prozent und 92 Prozent der Patienten mit derselben Diagnose [3]. Die überwiegende Zahl der akuten Rhinosinuitiden ist viral bedingt. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie ist der Einsatz von Antibiotika nur in bestimmten Fällen indiziert. Während der ersten sieben bis zehn Tage wird eine Antibio-

tikatherapie nicht empfohlen [2]; die Notwendigkeit einer routinemäßigen Verordnung von Antibiotika bei der akuten Sinusitis wird auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nicht gesehen [1]. Eine Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Erkrankung ist im Praxisalltag insbesondere des Allgemeinmediziners aufgrund klinischer Parameter schwierig. Daher wird im Zweifel auf eine Verordnung zurückgegriffen.

In einer Meta-Analyse untersuchten Forscher vom Institut für klinische Epidemiologie am Universitätsspital Basel den Nutzen einer Antibiotikatherapie im Vergleich zu Placebo. Anhand einer Datenbankrecherche wurden Daten von insgesamt 2.547 Patienten aus neun Studien analysiert. Die eingeschlossenen Patienten wurden von Allgemeinmedizinern ohne weitergehende Diagnostik behandelt, Patienten mit schweren Infektionen waren

ausgeschlossen. Ziel der Untersuchung waren der Gesamteffekt der Antibiotikabehandlung, ermittelt durch die „Number Needed to Treat“ (NNT), sowie die prognostische Aussagekraft bestimmter Krankheitssymptome. Als Ergebnis wurde festgestellt, dass 15 Patienten mit einer Rhinosinusitis antibiotisch behandelt werden müssen, um einen weiteren Patienten zu heilen (NNT = 15). Bei Patienten mit schleimartigen Absonderungen aus dem Rachen reduzierte sich die Zahl der Behandlungen auf 8, um einen weiteren zu heilen (NNT = 8). Ältere Patienten mit länger andauernden oder ernsthafteren Symptomen brauchten zwar mehr Zeit zur Heilung, hatten aber keinen größeren Nutzen von der Antibiotikabehandlung als jüngere Patienten [3].

Antibiotika haben nach diesen Untersuchungen für erwachsene Patienten mit akuter Rhinosinusitis nur einen geringen Nutzen bei einer gleichzeitig möglichen Resistenzentwicklung. Es konnte keine Subgruppe analysiert werden, für die eine Antibiotikabehandlung von Vorteil gewesen wäre. Klinische Symptome, die eine bakterielle Infektion von einer viralen unterscheiden, sind insbesondere in der Allgemeinarztpraxis ohne weitere Diagnostik schwer zu erfassen. Die Behandlung sollte symptomatisch ohne Antibiotika erfolgen nach dem Grundsatz „wait and see“. Eine Antibiotikabehandlung ist nach Angaben der Autoren auch bei länger andauernden Symptomen von sieben bis zehn Tagen nicht sinnvoll, insbesondere auch bei älteren Patienten kann auch bei längerer Erkrankung abgewartet werden [3]. Der Kommentator der Studie schließt sich dieser Meinung an, verweist aber darauf, dass sich die ausgewerteten Daten auf Behandlungsfälle aus Allgemeinarztpraxen beziehen. In der Meta-Analyse wurden Kinder, Patienten mit schweren Infektionen sowie immunsupprimierte Patienten nicht erfasst, sodass hierzu keine Aussage gemacht werden kann [3], [4]. Es ist aber durchaus möglich, dass für Subgruppen, die in dieser Meta-Analyse nicht identifiziert werden konnten, eine Antibiotikabehandlung nützlich ist [4].

Zur gleichen Fragestellung wurde 2007 in Großbritannien eine doppelblinde, randomisierte Studie mit 240 Patienten durchgeführt, die mit Amoxicillin oder Placebo und Budesonid oder Placebo vom praktischen Arzt behandelt wurden. Die Behandlung mit Antibiotika und/oder topischem Budesonid erwies sich der Behandlung mit Placebo nicht als überlegen [5].

Eine Antibiotikatherapie kann aber notwendig sein, wenn sich die Beschwerden im Laufe der Erkrankung verstärken, hohes Fieber auftritt, eine Komplikation droht oder es sich um Patienten mit schweren Grundleiden oder Risikofaktoren sowie um immundefiziente oder immunsupprimierte Patienten handelt. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde empfehlen als Mittel der ersten Wahl Amoxicillin. Alternativ können bei Unverträglichkeiten, Penicillin-Allergie, fehlender Wirksamkeit oder regionaler Resistenzsituation unter anderem Makrolide, Cotrimoxazol, Clindamycin oder Doxycyclin gegeben werden. Cephalosporine sind schweren Formen bzw. Patienten mit Risikofaktoren vorbehalten, alternativ kommen hier unter anderem Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin zum Einsatz [2]. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass die EMA (European Medicines Agency) Anwendungsbeschränkungen und zusätzliche Warnhinweise für die orale Anwendung unter anderem von Moxifloxacin erlassen hat. Die orale Anwendung von Moxifloxacin bei einer richtig diagnostizierten akuten bakteriellen Sinusitis soll nur noch erfolgen, wenn die für die Initialtherapie empfohlenen Antibiotika nicht geeignet sind oder nicht zu einem Therapieerfolg geführt haben. In Anbetracht von zum einen hohen Spontanheilungsraten und zum anderen schweren Nebenwirkungen von Moxifloxacin wurde diese Anwendungsbeschränkung für wichtig gehalten. Nach der noch ausstehenden Entscheidung der EU-Kommission werden die Produktinformationen entsprechend angepasst [6].

Fazit:

Nach den Ergebnissen dieser Meta-Analyse ist eine Behandlung der akuten Rhinosinusitis bei erwachsenen Patienten mit Antibiotika als erste Behandlungsoption nicht sinnvoll. Zu bedenken ist aber, dass es sich hier um Erstkontakte in der Allgemeinarztpraxis handelte und Kinder und immunsupprimierte Patienten nicht erfasst wurden. Daher können die hier getroffenen Aussagen nicht auf alle Patienten übertragen werden.

Eine Behandlung mit Antibiotika von Patienten mit akuter Rhinosinusitis, die Schmerzen haben und Entzündungsparameter aufweisen, ist prinzipiell sinnvoll, aber nicht als zwingend erforderlich einzustufen. Vor- und Nachteile einer Therapie sollten im Einzelfall nach Befunden und Beschwerden abgewogen beziehungsweise mit den Patienten erörtert werden [7].

Literatur:

- [1] Therapieempfehlung der AkdÄ zu Atemwegsinfektionen, 2. Auflage 2002.
- [2] AWMF-Leitlinie Nr. 017/049, Rhinosinusitis, 5/2007.
- [3] Young, J. et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet* 371, 2008: 908–9014.
- [4] Lindbaek, M. et al. Antibiotics for sinusitis-like symptoms in primary care. *The Lancet* 371, 2008: 874–876.
- [5] Williams, I. G. et al. *JAMA*. 298, 2007: 2487.
- [6] *Deutsche Apotheker Zeitung*, 148. Jahrgang, Nr. 34, 2008: 3668.
- [7] DEGAM Leitlinie Nr. 10 Rhinosinusitis, Stand 2/2008.

Wichtige Informationen zu Clopidogrel

In der Beilage zum Verordnungsforum 7 hatten wir Sie über den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Clopidogrel informiert (Aufnahme in die Anlage 10 der Arzneimittelrichtlinie: Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach einer Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)). Dieser wurde am 18. September vom G-BA um folgenden Zusatz ergänzt und am 23. Oktober im Bundesanzeiger veröffentlicht (BAnz Nr. 161, S. 3814):

„Folgende Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen sind unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise nicht verordnungsfähig:

(...)

3. Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Dies gilt nicht für Patienten mit

- pAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder
- diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in weniger als 10 min bei Ruhe oder
- Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.

Satz 1 gilt nicht für folgende Anwendungsgebiete: Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei dem Clopidogrel als Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure angewendet wird:

- Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave Myokardinfarkt) einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde,
- Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt.“

In diesem Zusammenhang traten wiederholt Fragen auf, die wir hier zusammengefasst haben.

Wann ist Clopidogrel in der Monotherapie weiter verordnungsfähig?

Clopidogrel in der Monotherapie ist nur verordnungsfähig bei Vorliegen einer ASS-Unverträglichkeit sowie bei symptomatischer pAVK (siehe auch obigen Beschlusstext).

Was versteht man unter ASS-Unverträglichkeit?

Unter ASS-Unverträglichkeit sind klinisch relevante Magenbeschwerden sowie die in der Fachinformation genannten Kontraindikationen zu verstehen. Eine Gastritis fällt hier nicht darunter; auch bei einem Ulkus in der Anamnese ist abzuwägen, ob die Verordnung von ASS in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer in Betracht kommt. Beachten Sie bitte hierzu auch die Hinweise im Verordnungsforum 4.

Ist Clopidogrel zur Sekundärprophylaxe einer TIA zugelassen?

Nach Firmenauskunft handelt es sich bei der Sekundärprävention einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), nicht um eine zugelassene Indikation von Plavix® oder Iscover®. Weitere Empfehlungen zu Verordnungen von Arzneimitteln im Off-label-Use finden Sie im Verordnungsforum 5.

Vor diesem Hintergrund raten wir zu einer kritischen Überprüfung der Indikationsstellung im Einzelfall und einer guten Dokumentation der Gründe in der Patientenakte, insbesondere von Empfehlungen von Krankenhäusern und Fachärzten. Bei Unsicherheit kann es empfehlenswert sein, sich eine Zweitmeinung einzuholen. Die therapeutische Entscheidung im Einzelfall muss immer der behandelnde Arzt treffen, da Therapiehoheit und Therapieverantwortung beim Arzt liegen, ebenso wie die wirtschaftliche Verantwortung.

Alternativpräparate mit dem Wirkstoff Clopidogrel

Seit dem 15. August 2008 bieten zwei Hersteller Alternativpräparate an, die allerdings eine engere Zulassung als das Originalprodukt besitzen (siehe Tabelle). Die beiden neuen Clopidogrelpräparate unterscheiden sich von den Originalpräparaten lediglich durch das verwendete Salz (Plavix®/Iscover®: Clopidogrelhydrogensulfat; Clopidogrel Hexal®/Ratiopharm®: Clopidogrelbesilat). Nach dem Arzneimittelrecht gelten verschiedene Salze eines Wirkstoffs als „ein und derselbe Wirkstoff, es sei denn, ihre Eigenschaften unterscheiden sich erheblich (...)“. Pharmakologisch ist jedoch kein Wirkunterschied zwischen den beiden Clopidogrelverbindungen zu erwarten, da die Salze jeweils

nach Aufnahme dissoziieren und die Wirksubstanz nicht mehr mit dem abgespaltenen Salzanteil interagiert. Ein Einfluss des Salzanteils auf die Pharmakodynamik ist daher unwahrscheinlich. Die Bioverfügbarkeit von täglich 75 mg Clopidogrel als Besilat entspricht der des Originals: Der Verlauf der Plasmakonzentrationen von Clopidogrel nach Einnahme der Mittel per os ist nahezu identisch. Daher ist von Wirkstoffgleichheit auszugehen, auch wenn die beiden neuen Clopidogrelpräparate nicht, wie bei Generika üblich, mit bezugnehmender Zulassung, sondern wie neue Arzneimittel zugelassen worden sind (a-t 2008; 39: 91-2).

Salz	Clopidogrelbesilat		Clopidogrelhydrogensulfat	
Präparatename	Clopidogrel ratiopharm® Clopidogrel Hexal®		Iscover® Plavix®	
Zugelassene Anwendungsgebiete	<ul style="list-style-type: none"> Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit. 		<ul style="list-style-type: none"> Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt. 	
Preise	Clopidogrel Hexal 75 mg, 28 St. Clopidogrel ratiopharm, 75 mg, 28 St.	59,35 €	Iscover® 75 mg, 28 St. Plavix® 75 mg, 28 St.	82,00 €
	Clopidogrel Hexal 75 mg, 100 St. Clopidogrel ratiopharm, 75 mg, 100 St.	180,49 €	Iscover® 75 mg, 100 St. Plavix® 75 mg, 100 St.	268,12 €
			Iscover® 300 mg, 30 St. Plavix® 300 mg, 30 St.	319,80 €

Stand: Lauer-Taxe online, 15. Oktober 2008

Durch die Umstellung auf Clopidogrelbesilat **innerhalb der zugelassenen Indikation** können Wirtschaftlichkeitsreserven erzielt werden.

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss beschlossene Beschränkung in der Verordnungsfähigkeit zulasten der GKV, wonach Clopidogrel zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse als Monotherapie nur verordnet werden kann bei Vorliegen einer symptomatischen pAVK und bei ASS-Unverträglichkeit, bleibt bestehen.

Zwischenzeitlich informierte uns die AOK Baden-Württemberg über den Abschluss eines Rabattvertrages mit dem Originalhersteller Sanofi-Aventis zu Plavix®. Der Rabattvertrag trat rückwirkend zum 1. August 2008 in Kraft und erstreckt sich über das gesamte Indikationsgebiet (Mono- und Kombitherapie).

Empfehlungen der AkdÄ zur Verordnung von benzodiazepinhaltigen Hypnotika

Das Verordnungsvolumen von Benzodiazepinen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung ist in den vergangenen Jahren stetig zurückgegangen. So hat sich die Anzahl der verordneten definierten Tagesdosen (DDD) an Benzodiazepinen zwischen 1998 und 2007 in etwa halbiert. Im Gegensatz dazu hat sich die verordnete Gesamtmenge (DDD) der so genannten Z-Substanzen (Zopiclon, Zolpidem, Zaleplon) nicht verringert, sondern ist nach einer deutlichen Abnahme bis zum Jahr 2000 erneut deutlich gestiegen. Zwischenzeitlich übersteigt das Verordnungsvolumen nach DDD der Z-Substanzen das der Benzodiazepine bei weitem [1].

In ihrem Newsletter vom 11. September 2008 (AkdÄ Newsletter 2008-127) gibt die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) folgende Hinweise zur Verordnung von benzodiazepinhaltigen Hypnotika:

„Gesundheitsökonomische Analysen zeigen, dass die Zahl der insgesamt abgegebenen Packungen von Hypnotika auf einem konstanten Niveau bleibt. Die gleichbleibende Anzahl der Verordnungen scheint zum einen durch eine steigende Zahl von Verordnungen an Kassenpatienten auf Privat Rezept und zum anderen durch die Zunahme von Verschreibungen der Z-Drugs zurückzuführen zu sein. Hintergrund der Verschiebung der Verordnungen von Benzodiazepinen sowie von Z-Drugs auf Privatrezepte könnten Ausweichstrategien von Ärzten und Patienten sein, um Abhängigkeiten weniger transparent und nachvollziehbar zu machen.

Beispielhaft zeigen die Untersuchungen zu den genannten Wirkstoffgruppen, dass Verordnungsdaten der GKV allein für eine genaue Einschätzung des Abhängigkeitsproblems in der deutschen Bevölkerung nicht ausreichend sind. Bisher kaum analysiert ist der Einfluss auf die Epidemiologie von Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit durch über das Internet bezogene Arzneimittel [2].

Die AkdÄ stellt deshalb zur besseren und frühzeitigen Erkennung von Arzneimittelabhängigkeiten in der deutschen Bevölkerung folgende Forderungen:

1. Verordnungen von Arzneimitteln mit Abhängigkeitspotenzial sollten sorgfältig abgewogen werden. Sie sollten streng indikationsbezogen und in nur kleinen, dem Krankheitsverlauf adäquaten Mengen erfolgen. Patienten mit bestehender Arzneimittelabhängigkeit sollten sachkundig durch einen Arzt oder eine Ärztin begleitet werden. Verordnungen durch mehrere Ärzte sollten vermieden werden, um verbrauchte Arzneimittelmengen besser kontrollieren zu können [3].
2. Für die benzodiazepinhaltigen Hypnotika sollten die dosisabhängigen Ausnahmeregelungen in der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) gestrichen werden. Eine Verordnung wäre dann nur noch auf einem Betäubungsmittelrezept möglich und somit eine genaue Erfassung der in Apotheken abgegebenen Mengen von benzodiazepinhaltigen Hypnotika gewährleistet.
3. Auch die privaten Krankenversicherer werden aufgefordert, Verordnungsdaten zu abhängigkeitsserzeugenden Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen oder, falls diese nicht verfügbar sein sollten, entsprechende Datenbanken einzurichten.
4. Apotheken sollten Auffälligkeiten in der Arzneimittelversorgung wie die Verschiebung der Verordnung von Arzneimitteln mit Abhängigkeitspotenzial melden.

5. Die Abgabe verschreibungspflichtiger Wirkstoffe im Allgemeinen und im Besonderen mit Abhängigkeitspotenzial durch Internet-Apotheken sollte immer nur aufgrund einer ärztlichen Verordnung und einer begleitenden Beratung durch Apotheker erfolgen. Der Gesetzgeber sollte für entsprechende Standards und staatenübergreifende Kontrollen sorgen.“

Literatur

- [1] Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report, 2008*: 608.
- [2] Hoffmann F, Glaeske G, Scharffetter W. *Zunehmender Hypnotikaverbrauch auf Privatrezepten in Deutschland. Sucht 2006*; 52: 360–366.
- [3] Bundesärztekammer, AkdÄ (Hrsg.). *Medikamente – schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit. Leitfaden für die ärztliche Praxis. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2007.*

Bezüglich der Verordnung von Hypnotika möchten wir auf folgende leistungsrechtlich und haftungsrechtlich relevanten Punkte hinweisen:

- Die langfristige Verordnung (über mehr als zwei Monate) von Tranquilantien und Hypnotika bedarf strenger Indikationsstellung und der Begründung in der ärztlichen Dokumentation (Ziffer 22 Arzneimittelrichtlinien).
- Die verschreibungspflichtigen Schlafmittel sind in der Regel nur für die „Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen“ zugelassen. Laut Fachinformationen der jeweiligen Produkte soll der Behandlungszeitraum so kurz wie möglich sein. Eine Anwendung, die über den in der Fachinformation genannten Zeitraum hinausgeht, ist nicht mit der Produkthaftung des Herstellers abgedeckt. Bei möglicherweise auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen geht die Haftung auf den Arzt über.

Liegt eine schwere Abhängigkeit von Schlafmitteln vor, ist eine Verordnung von Medikamenten mit Suchtpotenzial grundsätzlich kontraindiziert. In diesen Fällen empfehlen wir die Zusammenarbeit mit einem suchtmmedizinisch qualifizierten Arzt, die Überweisung des Patienten in eine Suchtambulanz bzw. die Kooperation mit einem Facharzt für Psychiatrie.

Die Bundesärztekammer hat in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Thematik der Medikamentenabhängigkeit einen Leitfaden für die ärztliche Praxis herausgegeben (Medikamente – schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit, Quelle: www.bundes-aerztekammer.de). Darin werden konkrete Empfehlungen zu der Durchführung eines Entzugs von Schlaf- und Beruhigungsmitteln gegeben.

Arzneiverordnungen während eines stationären Aufenthaltes

Beachten Sie die Unterschiede:

Stationärer Krankenhausaufenthalt:

Die Kosten aller für den Patienten notwendigen Arzneimittel sind während eines stationären Aufenthalts von der Klinik bereitzustellen! Die Kosten dieser Arzneimittel sind in den Tages- bzw. Fallpauschalen enthalten. Das bedeutet:

- Der Patient kann von der Klinik nicht verpflichtet werden, für die Zeit des stationären Aufenthalts Medikamente mitzubringen!
- Der niedergelassene Arzt darf während des stationären Aufenthalts nicht ambulant Medikamente für den Patienten verordnen!

Stationäre Rehabilitation:

Hier fallen nur die Medikamente unter den pauschalen Vergütungssatz, die unmittelbar mit der Rehabilitationsmaßnahme im Zusammenhang stehen!

Das bedeutet: Alle Medikamente, die der Patient zusätzlich und regelmäßig benötigt, sind auf einem Kassenrezept durch den/die behandelnden niedergelassenen Arzt/Ärzte im Vorfeld der Reha zu verordnen und dem Patienten mitzugeben oder die Verordnung erfolgt durch einen Vertragsarzt vor Ort.

Beispiel: Ist der Patient wegen einer Hüft-Operation in der Rehabilitation, so sind die Kosten für Herz-Kreislauf-Medikamente nicht im Tagessatz enthalten und durch den Vertragsarzt zu verordnen bzw. mitzubringen.

Jetzt verschreibungspflichtige Johanniskrautpräparate im Handel

Seit September 2008 sind Johanniskrautpräparate mit der gleichen Wirkstärke, allerdings mit unterschiedlicher Indikation, als verschreibungspflichtige und apothekenpflichtige Arzneimittel im Handel.

Das bereits unter dem Namen „Laif 900®“ eingeführte Präparat wird vom Hersteller nunmehr als verschreibungspflichtiges Arzneimittel vertrieben, gleichzeitig startete die Vermarktung von „Laif 900 balance®“ als apothekenpflichtiges Arzneimittel zur Selbstmedikation. Ebenso ist neben den apothekenpflichtigen Arzneimitteln „Neuroplant aktiv®“ und „Neuroplant 300®“ seit September das verschreibungspflichtige „Neuroplant®“ im Handel.

Die Verwirrung entsteht durch unterschiedliche Zulassungsbereiche und indikationsbezogene Erwägungen der zuständigen Behörden. Nach Aussage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte wird Johanniskraut zur Behandlung mittelschwerer Depressionen ab dem 1. April 2009 der Verschreibungspflicht unterliegen, wohingegen Präparate, die nur zur Behandlung leichter, vorübergehender depressiver Störungen dienen, weiterhin ohne Rezept erhältlich sein werden.

Wir bitten um Beachtung, dass Johanniskraut bis dahin nur gemäß der OTC-Ausnahmeliste des G-BA ordnungsfähig ist.

Änderungen in der Verordnungsfähigkeit arzneimittelähnlicher Medizinprodukte

Inkrafttreten der Änderung der Arzneimittelrichtlinie inklusive der Anlage 12 ab 1. Juli 2008

In der seit dem 1. Juli 2008 gültigen Medizinproduktliste (Anhang 12 der Arzneimittelrichtlinie) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) diejenigen arzneimittelähnlichen Medizinprodukte aufzulisten, die in den dort genannten Fällen ausnahmsweise in die Arzneimittelversorgung zulasten der GKV miteinbezogen werden. Voraussetzung für die Aufnahme in die Medizinproduktliste ist ein vom G-BA positiv beschiedener Antrag des Herstellers.

Woran erkennen Sie ein „arzneimittelähnliches“ Medizinprodukt?

Arzneimittelähnliche Medizinprodukte sind in der Regel apothekenpflichtig und ähneln – im Gegensatz zu „klassischen“ Medizinprodukten wie Bla-

senkatheter, Infusionsbestecke, aber auch Verbandstoffe – sowohl von der Anwendung als auch von der Wirkweise den Arzneimitteln. Die Kennzeichnung als arzneimittelähnliches Medizinprodukt wird nach Auskunft der KBV im Rahmen des Anforderungskatalogs zur zertifizierten Arztsoftware zum 31. Dezember 2008 realisiert werden.

Aufgrund stetig eingehender neuer Anträge beim G-BA wird die Anlage 12 laufend aktualisiert. Wir empfehlen Ihnen daher, sich regelmäßig über Neuaufnahmen in die Anlage 12 zu informieren.

Die vollständige Liste der verordnungsfähigen Medizinprodukte finden Sie auf unserer Homepage unter www.kvbawue.de → Mitglieder → Dienstleistungen → Ordnungsmanagement → Arzneimittel → Medizinprodukte.

AUS DEM PRÜFGESCHÄFT

Regressanträge drohen – ADHS-Therapie bei Erwachsenen!

Eine zunehmende Zahl von Regressanträgen der Krankenkassen zur Feststellung eines sonstigen Schadens betrifft Vertragsärzte, die erwachsenen Patienten Methylphenidat verordnen. Da es hierzu noch kein zugelassenes Präparat gibt, handelt es sich um einen Off-label-Use, über dessen Rechtmäßigkeit auch bei den Prüfgremien zur Wirtschaftlichkeitsprüfung Uneinigkeit herrscht.

Der Beschwerdeausschuss Karlsruhe hatte erst Mitte 2007 geurteilt, ein zulässiger Off-label-Use liege vor, da es sich bei ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom) um eine schwerwiegende Erkrankung handle und es aufgrund der Datenlage eine begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg gebe. Er rechnete allerdings schon für das Jahr 2007 mit einer Zulassung des streitigen

Präparats auch für Erwachsene, die bisher nicht erfolgt ist. Die seit 2008 neu als erste Instanz zuständige Prüfungsstelle (sie ersetzt den Prüfungsausschuss) meinte hierzu im September 2008 lapidar: „ (...) Eine Anwendung im Rahmen des so genannten Off-label-Use ist nach unserer Auffassung ebenfalls nicht möglich, da die engen Kriterien, die das Bundessozialgericht (BSG) für diesen Fall vorsieht, nicht vollständig erfüllt werden. Insbesondere liegt mit der Einzeldiagnose ADHS noch keine ausreichend schwerwiegende Erkrankung vor (...).“ Eine aktuelle Entscheidung der seit 2008 neu zuständigen Kammern der Beschwerdeausschüsse liegt noch nicht vor. Aufgrund dieser Rechtsunsicherheit geben wir die nachfolgende, dringende Verordnungsempfehlung:

Verordnungsempfehlung:

Solange kein zugelassenes Präparat mit dem Wirkstoff Methylphenidat vorliegt, Verordnung auf Privatrezept oder Anfrage bei der Krankenkasse auf Vorabprüfung der Leistungspflicht (schriftlich!). Lehnt die Krankenkasse die Kostenübernahme ab, dann ordnen Sie das Mittel auf Privatrezept. Dabei ist unbedingt auf eine ausführliche Patientenaufklärung mit Dokumentation und schriftlicher Bestätigung zu achten (siehe auch Verordnungsforum 5, Seite 14 f.).

AKTUELLE INFORMATIONEN

Orthonyxiespange ist kein verordnungsfähiges Hilfsmittel

Der GKV-Spitzenverband hat uns mitgeteilt, dass es sich bei Orthonyxiespangen nicht um Hilfsmittel im Sinne des Paragraph 33 SGB V handelt. Sie sind daher nicht mehr als Hilfsmittel auf Muster 16 ver-

ordnungsfähig. Orthonyxiespangen, die der Orthopädie-Schuhmachermeister oder der Podologe zur Behandlung eingewachsener Zehennägel anlegen möchte, sind nur noch privat zu verordnen.

Neue Rahmenvereinbarung über die Versorgung mit aufsaugenden und ableitenden Inkontinenzhilfen für Versicherte der AOK in Baden-Württemberg

Zum 1. Oktober 2008 trat für Versicherte der AOK, die in stationären Pflegeeinrichtungen leben, eine neue Rahmenvereinbarung über die Versorgung mit aufsaugenden und ableitenden Inkontinenzhilfen in Kraft. Neu aufgenommen in diese Vereinbarung wurden die ableitenden Inkontinenzhilfen.

Inkontinenzhilfen im Sinne der Rahmenvereinbarung sind alle aufsaugenden und ableitenden Inkontinenzartikel der Produktgruppe 15, die im Hilfsmittelverzeichnis gem. Paragraph 139 SGB V in der jeweils geltenden Fassung gelistet sind. Diese sind derzeit:

1. Ableitende Inkontinenzhilfen

- Urinalkondome/Rolltrichter mit Auffangbeuteln
- Katheter verschiedener Art
- Urin- und Stuhlauffangbeutel

2. Aufsaugende Inkontinenzhilfen

- Vorlagen
- Netzhosen
- Inkontinenzwindelhosen

Die stationäre Einrichtung erhält von der AOK eine monatliche pauschale Vergütung von 39,40 Euro für aufsaugende und ableitende Inkontinenzhilfen für den Versicherten. Mit der Pauschale sind sämtliche Aufwendungen im Zusammenhang mit der Versorgung mit Inkontinenzhilfen abgegolten.

Achtung:

Mit der neuen Rahmenvereinbarung ist für AOK-Versicherte eine einmalige ärztliche Verordnung über Inkontinenzhilfen nicht mehr ausreichend. Die Notwendigkeit der Versorgung mit aufsaugenden/ableitenden Inkontinenzhilfen sollte künftig wieder gemäß den Vorgaben im Hilfsmittelkatalog in Zeitabständen von drei bis sechs Monaten überprüft werden. Die ärztliche Verordnung beinhaltet entsprechend den Hilfsmittel-Richtlinien die Diagnose, die Bezeichnung des Hilfsmittels sowie Angaben zu Größe und Stückzahl (genaue Hinweise zur Hilfsmittelverordnung siehe Verordnungsforum 7, S. 15 ff.). Nach den Richtlinien ist die Angabe des Versorgungszeitraumes nicht zwingend erforderlich.

Die Verordnung wird von der stationären Einrichtung in der Pflegedokumentation des Patienten aufbewahrt und der AOK bei Nachfrage zur Verfügung gestellt. Das Pflegeheim verpflichtet sich, keine Einzelverordnungen von Ärzten bezüglich der unter die Rahmenvereinbarung fallenden Inkontinenzhilfen zusätzlich zur Pauschale abzurechnen oder anderweitig einzulösen.

Die Vereinbarung gilt nicht für die Versorgung von Patienten, die sich in der stationären Pflegeeinrichtung zur Kurzzeitpflege befinden.

Sprechstundenbedarf

Die vonseiten der Kostenträger zum 30. September 2008 gekündigte Sprechstundenbedarfsvereinbarung gilt bis 31. Dezember 2008 wie bisher weiter. Ab dem 1. Januar 2009 soll die neue Sprechstundenbedarfsvereinbarung in Kraft treten. Sie erhalten selbstverständlich die neue Sprechstundenbedarfsvereinbarung mit den hierzu gehörigen Informationen hinsichtlich der Änderungen rechtzeitig vor dem Inkrafttreten.

Bereits im Voraus dürfen wir Ihnen mitteilen, dass nach wie vor keine Richtgrößenrelevanz für die Verordnungen von Sprechstundenbedarf besteht. Die gesamten Verordnungen von Sprechstundenbedarf laufen außerhalb der Richtgröße, vorausgesetzt, Sie kennzeichnen Ihre Verordnungen von Sprechstundenbedarf auf dem Verordnungsblatt durch die Eintragung der Ziffer „9“ in das hierzu vorgefertigte Markierungsfeld oben rechts.

Neues von der Rabattschlacht

Rabattvertrag zu Erythropoetinen

Wie bereits im Verordnungsforum 6 berichtet, schließen die Krankenkassen jetzt auch zu Originalprodukten Rabattverträge ab. So hat die AOK Baden-Württemberg zu Neorecormon® und Mircera® einen Rabattvertrag mit der Firma Roche abgeschlossen. Dieser Vertrag wurde beklagt. Gegen einen diesen Rabattvertrag verbietenden Beschluss der Vergabekammer beim Bundeskartellamt wurden Rechtsmittel eingelegt, sodass dieser Beschluss keine Rechtskraft erlangte. Einstweilige Anordnungen wurden zurückgewiesen, die Streitsache im Übrigen an die Sozialgerichte weitergereicht. Im Ergebnis bestehen diese Rabattverträge fort. Mit einer höchstrichterlichen Entscheidung ist erst 2012 zu rechnen.

Kündigung der Kooperationsvereinbarung zur Förderung der Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung („AOK-Rabattvertrag“)

Vor dem Hintergrund der neuen Vertragssituation (Vertrag zur hausarztzentrierten Versorgung der AOK Baden-Württemberg mit dem Hausärzterverband Baden-Württemberg und Medi) hat die AOK den Kooperationsvertrag zur Förderung der Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung fristgerecht zum 31. Dezember 2008 gekündigt.

Ihre Teilnahme an der Kooperationsvereinbarung endet daher automatisch ebenfalls zum 31. Dezember 2008. Die Auszahlung der Beträge aus den Quartalen der Restlaufzeit (2. bis 4. Quartal 2008) erfolgt sukzessive in gewohnter Weise mit dem Honorar. Die genauen Auszahlungstermine konnte uns die AOK auf Anfrage zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses noch nicht verbindlich bestätigen. Wir gehen jedoch davon aus, dass die Auszahlung der Beträge mit dem Honorarbescheid im Juli 2009 abgeschlossen sein wird.

EMA empfiehlt Ruhen der Zulassung von Acomplia® (Rimonabant)

Die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat am 23. Oktober 2008 in einer Presseerklärung das Ruhen der Zulassung von Acomplia® (Rimonabant) empfohlen. Das Antiadiposikum war in Kombination mit anderen Maßnahmen zur Gewichtsreduktion zugelassen bei Patienten mit Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m²) oder Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) und zusätzlichen Risikofaktoren (zum Beispiel Diabetes mellitus Typ 2, erhöhte Blutfettwerte). Nach einer Bewertung der vorliegenden Daten hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) das Nutzen-Schaden-Verhältnis von Rimonabant negativ bewertet. Hintergrund ist vor allem ein gegenüber der Einnahme von Placebo doppelt so hohes Risiko von psychiatrischen Nebenwirkungen wie Depression, Schlafstörungen, Angst und Aggression sowie die steigende Zahl von Berichten über schwerwiegende psychiatrische Störungen und Suizide. Die AkdÄ hatte in einer Bekanntgabe im Februar dieses Jahres auf psychiatrische Nebenwirkungen von Rimonabant aufmerksam gemacht.

Es wird empfohlen, keine weiteren Verordnungen von Acomplia® vorzunehmen und die Therapie bei betroffenen Patienten zu überprüfen. Patienten, die Acomplia® einnehmen, sollten Kontakt mit ihrem Arzt oder Apotheker aufnehmen. Weitere Informationen finden sich in einer Risikoinformation des BfArM und in einem „Questions & Answers“ der EMA (AkdÄ Drug Safety Mail 2008-037).

Mittlerweile teilte auch der Hersteller in einem Rote-Hand-Brief mit, dass Ärzte keine Neu- oder Wiederverordnungen vornehmen sollen. Den Patienten, die derzeit mit Acomplia® behandelt werden, wird empfohlen, mit ihrem Arzt die weitere Therapie zu besprechen (AkdÄ Drug Safety Mail 2008-038).

Neuer Service der AkdÄ: Drug Safety Mail

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft bietet seit Anfang des Jahres als neuen und kostenlosen Service die „Drug Safety Mail“ an. Mit ihr werden per E-Mail aktuelle Sicherheitsinformationen zu Arzneimitteln versandt, derzeit insbesondere die Risikobekanntgaben der AkdÄ aus dem Deutschen Ärzteblatt, „Rote-Hand-Briefe“ und „Dear Doctor Letters“.

Bei Interesse können Sie sich direkt unter folgendem Link anmelden: www.akdae.de/20/ oder Sie wenden sich an die Ansprechpartner Ihrer KV Baden-Württemberg.

BESCHLÜSSE DES GEMEINSAMEN BUNDESAUSSCHUSSES (G-BA)

Die aktuellen Beschlüsse des G-BA haben wir im Folgenden in Auszügen für Sie zusammengestellt. Weitere Informationen finden Sie auf der Home-

page des G-BA (www.g-ba.de). Auf Wunsch senden wir Ihnen die Beschlüsse bzw. Therapiehinweise jedoch auch gerne zu.

Dysport® zur Reduktion mimischer Falten als Lifestyle-Arzneimittel eingestuft

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 10. April 2008 die Anlage 8 der Arzneimittelrichtlinie („Lifestyle-Arzneimittel“) geändert:

Der Beschluss ist am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 10. Juli 2008 in Kraft getreten (Bundesanzeiger Nr. 101, S. 2491 vom 9. Juli 2008).

Das Arzneimittel Dysport® ist bei symptomatischen Behandlungen von Spasmen bei Erwachsenen sowie zur Reduzierung von Falten zugelassen. Wird Dysport® zur Reduktion der Glabella-Falten eingesetzt, dient es der Verbesserung des Aussehens und ist in dieser Indikation den Lifestyle-Arzneimitteln zuzuordnen.

- I. Die Übersicht in Anlage 8 über die nach Nummer 18 der Arzneimittelrichtlinie ausgeschlossenen Fertigarzneimittel wird in der Tabelle „Verbesserung des Aussehens“ zum Wirkstoff „Clostridium botulinum Toxin Typ A“ um das Fertigarzneimittel „Dysport®“ ergänzt. Zusätzlich wird die Angabe „(ausgenommen bei idiopathischen Blepharospasmus, bei einfachem idiopathischen rotierendem Torticollis spasmodicus und bei Armspastik)“ ergänzt.

Therapiehinweis zu Sitagliptin (Januvia®)

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 10. April 2008 beschlossen, die Anlage 4 der Arzneimittelrichtlinie um folgenden Therapiehinweis zu Sitagliptin zu ergänzen (der Beschluss ist am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 30. Juli 2008 in Kraft getreten; Bundesanzeiger Nr. 112, S. 2746 vom 29. Juli 2008):

Sitagliptin (Januvia®) ist ein orales Antidiabetikum, welches zur Wirkstoffklasse der Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmer gehört. Es wird eingesetzt zur Behandlung von Typ-2-Diabetikern zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle.

Die Zulassung umfasst die Kombinationstherapie mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff oder die Kombination mit einem Glitazon, sofern die Patienten für eine Therapie mit Glitazonen geeignet sind.

Sitagliptin ist in Europa nicht zur Monotherapie sowie zur Kombinationstherapie mit Insulin, Alphaglucosidasehemmern und Gliniden zugelassen.

Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-line-Therapie nicht infrage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.

In zugelassenen Indikationen ist eine moderate Effektivität von Sitagliptin belegt (mittlere absolute Reduktion des HbA1c-Wertes 0,65 bis 0,74 Prozentpunkte). In einer Vergleichsstudie wurde die Nichtunterlegenheit gegenüber einem Sulfonylharnstoff nach Auffassung der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) nicht zweifelsfrei nachgewiesen.

Die sich aus der Zulassung ergebenden Kombinationstherapien von Sitagliptin führen zu einer Verteuerung der medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ II.

FÜR SIE GELESEN

Aus „Wirkstoff aktuell“ der KBV

In regelmäßigen Abständen veröffentlicht die KBV in Kooperation mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Kurzinformationen zu neuen Arzneimitteln, Wirkstoffen und Therapieprinzipien. In dieser Ausgabe des Verordnungsforums haben wir die Veröffentlichungen zu Venlafaxin und Zoledronsäure für Sie zusammengefasst. Die Auswahl erfolgte aufgrund der Arzneimittelvereinbarung 2008 in Baden-Württemberg und

den hier vereinbarten Wirtschaftlichkeitszielen bei der Verordnung von selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren sowie Bisphosphonaten zur Osteoporosetherapie. Die Komplettversionen von „Wirkstoff aktuell“ sowie weitere lesenswerte Arzneimittelinformationen sind auf der Internetseite der KBV unter www.kbv.de → Publikationen → Wirkstoff aktuell abrufbar.

Venlafaxin (Trevilor®)

Venlafaxin (Trevilor®) ist zugelassen zur Behandlung von depressiven Erkrankungen, einschließlich Depressionen mit begleitenden Angstzuständen sowie für die Erhaltungstherapie und für die Rezidivprophylaxe depressiver Erkrankungen.

Venlafaxin bewirkt die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin in die präsynaptischen Vesikel, wobei die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung und damit die duale Wirksamkeit erst in höheren Dosierungen ab 225 bis 300 mg auftritt.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

In der Behandlung von Depressionen sind Nicht-selektive Monoamin-Rückaufnahmeinhibitoren (NSMRI) und Selektive Serotonin-Rückaufnahmeinhibitoren (SSRI) weiterhin Mittel der ersten Wahl. Venlafaxin besitzt hinsichtlich der antidepressiven Wirksamkeit keinen Behandlungsvorteil gegenüber NSMRI und SSRI. Bei individuellen Unverträglichkeiten der First-line-Antidepressiva aus der Wirkstoffklasse der NSMRI und SSRI kann auf Venlafaxin als Mittel der Reserve umgestellt werden. Bei Therapieresistenz auf SSRI hat Venlafaxin keinen klaren Vorteil gegenüber einer Umstellung auf andere Antidepressiva.

Zoledronsäure (Aclasta®)

Zoledronsäure (Aclasta® 5 mg Infusionslösung) ist zugelassen zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Risiko für Frakturen. Das basisch substituierte Bisphosphonat ist ein Inhibitor der Osteoklasten-vermittelten Knochenresorption, indem es die Apoptose von Osteoklasten auslöst. Die Applikation erfolgt einmal jährlich intravenös. Die Dauer der Verabreichung sollte drei Jahre nicht übersteigen, da über diesen Zeitraum hinaus keine kontrollierten Studien vorliegen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose sollten Basismaßnahmen wie regelmäßige körperliche Aktivität, Änderung des Lebensstils sowie Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung vorrangig sein. Erst wenn diese Maßnahmen zu keiner Osteoporose- und Frakturprophylaxe führen, sollte eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden.

Zoledronsäure erhöht die jährlichen Kosten einer Pharmakotherapie der Osteoporose im Vergleich zu den kostengünstigeren Generika der oralen Bisphosphonaten um bis zu 50 Prozent. Daher sollte Zoledronsäure nur verabreicht werden, wenn eine Unverträglichkeit der oralen Bisphosphonate oder eine Erkrankung des Ösophagus vorliegt. Ein zusätzlicher Nutzen für die teure, intravenös zu applizierende Zoledronsäure ist nicht erwiesen.

Zur Behandlung der Osteoporose des Mannes und der Glukokortikosteroid-induzierten Osteoporose ist Zoledronsäure nicht geprüft und auch nicht zugelassen. Bei einem Off-label-Use sind die haftungs- und sozialrechtlichen Konsequenzen zu beachten.

Teil 2

INFORMATIONEN DER KV BADEN-WÜRTTEMBERG UND DER LANDESVERBÄNDE DER KRANKENKASSEN IN BADEN-WÜRTTEMBERG NACH § 73 ABS. 8 SGB V

Wer ist die Arbeitsgruppe Arzneimittel?

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

Die Arbeitsgruppe erstellt Informationen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise und erfüllt somit den gesetzlichen Auftrag nach Paragraph 73 Abs. 8 SGBV.

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

Jeder Arzt haftet medizinisch und wirtschaftlich für die Verordnung von Arzneimitteln. Die Kosten der Mittel gehen in vollem Umfang in das Richtgrößenvolumen ein. Bei einer Überschreitung des Richtgrößenvolumens von über 15 Prozent wird ein Prüfverfahren eingeleitet, bei einer Überschreitung von über 25 Prozent droht ein Regress. Ein Herausrechnen der Kosten im Vorfeld ist nicht möglich. Die Anerkennung von Praxisbesonderheiten kann nur durch die Prüfungsgremien erfolgen. Nähere Informationen bitten wir der Broschüre „Wegweiser Wirtschaftlichkeitsprüfung“ zu entnehmen. Bitte beachten Sie hierzu die Änderungen ab dem 1. Januar 2008 (siehe hierzu auch Verordnungsforum 6 oder auf der Homepage der KV BW unter www.kvbawue.de → Mitglieder → Publikationen → Broschüren).

SCHMERZTHERAPIE

Schmerz ist eine Sinneswahrnehmung und entsteht, wenn mechanische, thermische, chemische oder elektrische Reize einen Schwellenwert überschreiten und dadurch meist zu einer Gewebeschädigung mit Freisetzung von Schmerzmediatoren sowie zur Bildung von Schmerzimpulsen führen. Die Schmerzwahrnehmung hat für den Menschen eine essenzielle Schutzfunktion. Für die Schmerzwahrnehmung sind beim Menschen nicht nur die nozizeptiven Eingangssignale wichtig, sondern auch die Vorerfahrungen, Erwartungen, Gedanken und Gefühle. Erkennbar ist dies besonders bei psychosomatischen Beschwerden „ohne organische Ursache“ und bei den Effekten einer „Placeboanalgesie“, deren Responderrate meist mit 30 bis 40 Prozent angegeben wird.

Die Diagnostik und adäquate Schmerztherapie stellt den behandelnden Arzt, insbesondere im hausärztlichen Bereich, aufgrund der Komplexität des klinischen Bildes und der biopsychosozialen Zusammenhänge bei der Entstehung von Schmerzen immer wieder vor große Herausforderungen. Nicht zuletzt aufgrund der hohen Kosten „moderner“

Wirkstoffe oder Arzneiformen bedeutet die Behandlung von Schmerzpatienten eine große medizinische und wirtschaftliche Verantwortung.

Es ist nicht unser Anliegen, ein vollständiges therapeutisches Manual zu verfassen, vielmehr wollen wir im Folgenden ein Schlaglicht auf den rationalen Einsatz stark wirksamer Opiate/Opioide, inklusive der neueren Arzneiformen wie zum Beispiel Transdermale Therapeutische Systeme (TTS) werfen, die hinsichtlich ihrer Kosten, aber auch in Fragen der Austauschbarkeit immer wieder in den Fokus geraten.

Für umfassendere Informationen zum Thema „Rationale Schmerztherapie“ empfehlen wir Ihnen die Hausärztliche Leitlinie „Schmerz“ der Leitliniengruppe Hessen (www.pmvforschungsgruppe.de/Leitlinien) sowie die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (www.akdae.de, Tumorschmerz, 3. Auflage 2007, Kreuzschmerz, 3. Auflage 2007).

Schmerztherapie nach dem Stufenschema der WHO

Die Therapie erfolgt dabei nach dem Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation WHO. Die Grundregeln der WHO wurden in mehreren Untersuchungen validiert und werden daher allgemein zu Recht akzeptiert und empfohlen. Sie haben wesentlich zur Akzeptanz und Verbreitung einer einfachen und wirksamen Schmerztherapie beigetragen. Nach der WHO Stufe I werden bei leichten Schmerzen Nichtopioid-Analgetika wie Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Paracetamol oder Metamizol verabreicht. Die Gabe von antipyretisch wirkenden Analgetika wie Metamizol oder Paracetamol scheint bei viszerale Nozizeptorschmerzen von Vorteil zu sein, die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Diclofenac, Ibuprofen oder Naproxen bei somatischen Nozizeptorschmerzen. Gemäß der WHO Stufe II wird die Therapie bei unzureichender Analgesie oder mäßig starken Schmerzen durch ein mittelstarkes Opioid wie Dihydrocodein, Tramadol oder Tilidin-Naloxon ergänzt. Nichtretardierte Präparate sind dabei zur Dosistitration und als Zusatzmedikation bei Schmerzspitzen geeignet. Zur Langzeittherapie

werden Retardpräparate eingesetzt. Ist der Schmerz mit der Kombination von Nichtopioiden und schwachen Opioiden nicht ausreichend therapierbar, kombiniert man nach WHO Stufe III das nichtopioid-Analgetikum mit einem stark wirksamen Opioid. Als stark wirksame Opioiden kommen die reinen Opiatagonisten Morphin, Hydromorphon, Fentanyl, Oxycodon oder Levomethadon zum Einsatz, die den Vorteil einer starken analgetischen Wirkung ohne Wirkbegrenzung bei Dosissteigerung haben. Die Kombination von schwach wirkenden Opioiden der Stufe II mit stark wirkenden Opioiden der Stufe III ist pharmakologisch nicht sinnvoll.

Die WHO empfiehlt so genannte Koanalgetika wie zum Beispiel Antidepressiva und Glukokortikoide bei Tumorschmerzen, Bisphosphonate bei Knochenschmerzen, Antiepileptika bei neuropathischen Schmerzen, zu Analgetika der Stufen I bis III bei speziellen Schmerzsyndromen. Diese können die Opioid-Analgesie verbessern und dadurch zu einer reduzierten Opioid-Dosis führen.

<p>Stufe 1 Chronische leichte bis mittelschwere Schmerzen</p> <p>Nichtopioid-Analgetikum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibuprofen • Naproxen • Diclofenac • Paracetamol • Metamizol 	<p>Stufe 2 Starke chronische Schmerzen</p> <p>Nichtopioid-Analgetikum plus Schwach wirkendes Opioid-Analgetikum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tramadol, Tilidin • Dihydrocodein 	<p>Stufe 3 Schwere chronische Schmerzen</p> <p>Nichtopioid-Analgetikum plus Stark wirkendes oral oder subkutan appliziertes Opioid-Analgetikum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morphin • Buprenorphin • Fentanyl • Oxycodon • Hydromorphon <p>ggf. extralang wirkende Darreichungsformen (Pflaster, wenn orale Therapie nicht möglich ist).</p>
--	--	---

Quelle: KV Hessen aktuell Nr. 3, 2008

Stark wirkende Opiat/Opioid-Analgetika (WHO Stufe III)

Wirkstoffe und Applikationsformen (Beispiele)

Morphin, Morphin retard, Morphin ultraretard
 Buprenorphin
 Buprenorphin TTS
 Fentanyl TTS
 Fentanyl oral transmukös
 Oxycodon
 Oxycodon retard
 Hydromorphon retard

Zugelassene Indikationen

Starke bis sehr starke (stärkste) Schmerzen, die eine Anwendung von Opioiden erfordern.

Wirkungsweise

Die Opioid-Analgetika Morphin, Fentanyl, Oxycodon und Hydromorphon sind volle Agonisten am Opioid-Rezeptor. Hydromorphon ist etwa 7,5-mal stärker, Oxycodon etwas stärker wirksam als Morphin, Fentanyl etwa 100-mal stärker als Morphin. Buprenorphin ist ein partieller Agonist am Opioid-Rezeptor und besitzt als solcher einen „Ceiling-Effekt“ (trotz Dosissteigerung keine Zunahme der Wirkungen). Buprenorphin wirkt bei parenteraler Anwendung etwa 40-mal stärker als Morphin. Partialagonisten sollten nicht mit Agonisten kombiniert werden, da sie die analgetische Wirkung der

Agonisten aufheben und Entzugssymptome provozieren können. Im Falle einer Überdosierung mit einem Partialagonisten lassen sich Intoxikationssymptome nur beschränkt mit einem Antagonisten aufheben.

Nebenwirkungen

Wie bei allen Opioiden sind Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Schwindel, Sedierung, Juckreiz und Schwitzen sehr häufig. Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Exantheme, Stimmungs- und Antriebsänderungen, Ödeme, Blutdrucksenkung und Dyspnoe sind weitere Nebenwirkungen. Entzugssymptome nach Absetzen sind möglich, bei kontrollierter, korrekter Anwendung ist die Gefahr einer Opioid-Abhängigkeit bei (Tumor-)Schmerzpatienten gering.

Kontraindikationen

Kontraindikationen ergeben sich aus dem Nebenwirkungsspektrum: schwerwiegende Störung der Atemregulation und -funktion, Alkohol- und/oder Opioid-Abhängigkeit usw.

Interaktionen

Die gleichzeitige Gabe zentral dämpfender Pharmaka sowie von Alkohol verstärkt die entsprechenden Nebenwirkungen der Opioide.

Hinweise für eine wirtschaftliche Verordnungsweise:

Tumorschmerzen

- Stark wirkende Opioid-Analgetika sind die Hauptstütze der Therapie mittelstarker und starker Tumorschmerzen.
- Morphin ist bei mittleren bis schweren Tumorschmerzen Opioid der ersten Wahl.
- Der optimale Applikationsweg ist oral. Idealerweise werden zwei Applikationsformen benötigt: mit normaler Freisetzung (zur Dosisfindung) und modifizierter Freisetzung (zur Erhaltungstherapie).
- In der Praxis haben sich lang wirkende Opioide, wie zum Beispiel retardierte Morphintabletten mit acht bis zwölf Stunden Wirkdauer bewährt.
- Bei Durchbruchschmerzen oder in der initialen Titrationsphase sind kurzwirksame Opioide indiziert.
- In der Regel lassen sich drei Viertel aller Tumorschmerzpatienten mit Tagesdosierungen bis 250 mg Morphin ausreichend analgetisch behandeln; die notwendigen Tagesdosierungen können aber auch weit höher liegen (bis zu mehreren Gramm).

- Bei Entwicklung intolerabler Nebenwirkungen unter der oralen Therapie mit Morphin ist der Wechsel auf ein anderes Opioid bzw. einen anderen Applikationsweg zu erwägen.

Kreuzschmerzen

- Der Einsatz von Opioiden bei akuten und chronischen unspezifischen Kreuzschmerzen sollte nur nach strenger Indikationsstellung, wenn andere Analgetika nicht wirken, und nur über einen begrenzten Zeitraum erfolgen (akut: ein bis drei Tage, chronisch zwei bis drei Wochen).
- Stark wirkende Opioid-Analgetika der Stufe III des WHO-Stufenplanschemas in retardierter, oraler Applikationsform sind nur in Ausnahmefällen sinnvoll und notwendig. Tritt die gewünschte Schmerzlinderung bzw. Funktionsverbesserung nicht ein, ist die Fortsetzung der Opioid-Therapie kontraindiziert.

Neuropathischer Schmerz

- Die starken Opioide sind erst dann indiziert, wenn eine Therapieresistenz gegen kurative und medikamentöse Basistherapien im interdisziplinären Konsens gesichert ist. Sie sollten in Form von lang wirksamen Präparaten (bevorzugt orale retardierte Formulierungen) eingesetzt werden.

Sonstige nicht tumorbedingte Schmerzsyndrome

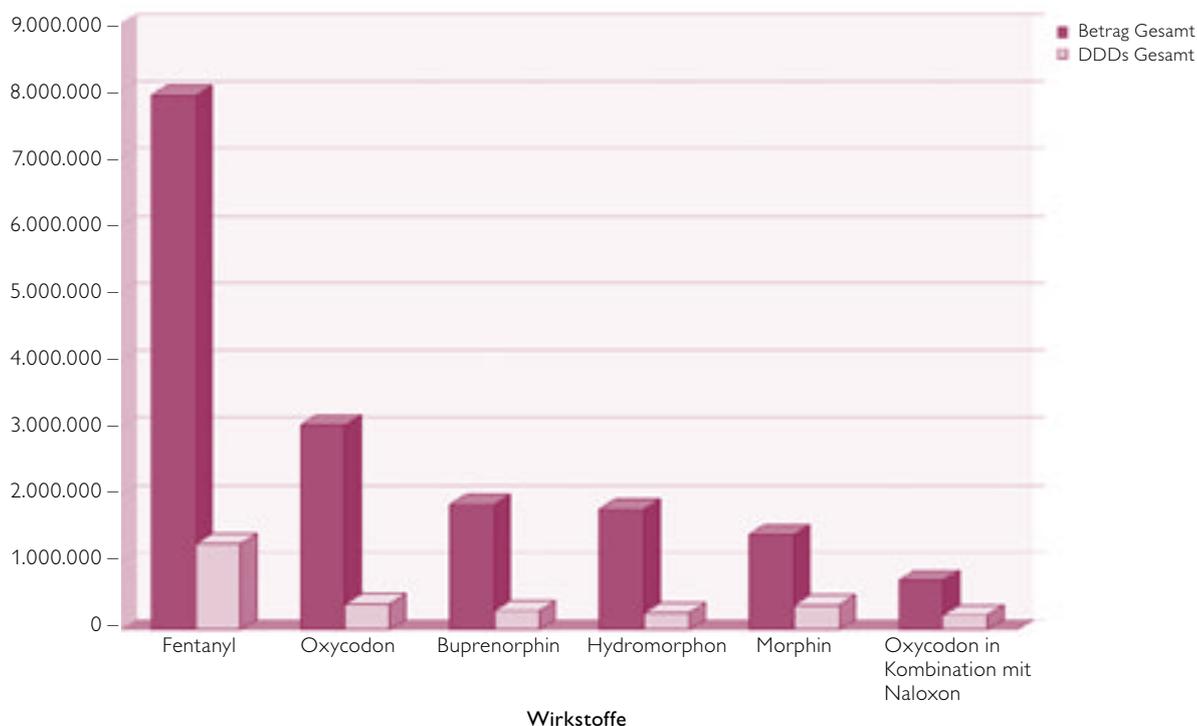
- Die Wirksamkeit von Opioiden ist nur für einige chronische Schmerzsyndrome durch placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen worden.
- Eine klare Indikation zur Langzeittherapie mit Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen kann aus den bis dato verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden.
- Aufgrund klinischer Beobachtungen kann jedoch zwischen mehr oder weniger Erfolg versprechenden Anwendungsbereichen unterschieden werden.
- Nach gegenwärtigem Wissenstand ist bei allen primären Kopfschmerzen, funktionellen kardialen, gastrointestinalen, urologischen und gynäkologischen Störungen, somatoformen und anderen psychisch mit bedingten Schmerzzuständen sowie ausschließlich attackenweise auftretenden Schmerzen (zum Beispiel Gesichtsneuralgien) von einer Opioidlangzeitanwendung abzuraten.

Besondere Arzneiformen

- Die Gabe von Opioid-Pflastern stellt eine Alternative dar zur oralen Applikation bei Patienten mit Passagehindernis oder therapieresistentem Erbrechen.
- Opioid-Pflaster sind bedingt durch ihre Galenik nicht geeignet für Patienten mit
 - stark schwankender Schmerzintensität oder
 - hohem Opioid-Bedarf und
 - häufigen Durchbruchschmerzen
- Die in den letzten Jahren zunehmende Verschreibungspräferenz von TTS gegenüber oralen Retardpräparaten ist nicht durch die Ergebnisse von Studien zu rechtfertigen.
- Aufgrund der Ähnlichkeit zu Wundpflastern und weiteren Besonderheiten in der Handhabung (siehe auch folgender Beitrag) erfordert der Umgang mit Opioid-Pflastern auch vom Patienten bzw. vonseiten des Pflegepersonals besondere Sorgfalt.
- Bei Patienten mit Magensonde sind retardierte, sondengängige Morphinpräparate (zum Beispiel MST®-Retardgranulat, Capros® 1 x tägl. Hartkapseln) als Alternative zu erwägen.
- Bei der Behandlung von Durchbruchschmerzen kann der Einsatz von oral transmukös appliziertem Fentanyl (Actiq-Lutschtablette) erwogen werden, aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung sollte dieser jedoch nur zurückhaltend erfolgen.

Vergleich der Verordnungszahlen stark wirksamer Opiate/Opioide in Baden-Württemberg, 2. Quartal 2007

Betrag in € und DDDs



Quelle: MDK Baden-Württemberg

Literatur

- [1] Mutschler et al. Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage 2001
- [2] Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Tumorschmerzen, 3. Auflage 2007
- [3] Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Kreuzschmerzen, 3. Auflage 2007
- [4] Hausärztliche Leitlinie, Therapie von Schmerzen, Leitliniengruppe Hessen. Version 3.02 vom 23.01.2008
- [5] KV Hessen Pharmakotherapie aktuell Nr. 3/2008
- [6] Morphin und andere Opioide in der Tumorschmerztherapie: die Empfehlungen der EAPC (European Association for Palliative Care), Der Schmerz 2002, 16:186–193
- [7] Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen, Stand 2005, www.awmf.de
- [8] Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungsreport 2008
- [9] Sorgatz et al. Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen, Dt. Ärzteblatt Nr. 33, August 2002
- [10] Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel www.fachinfo.de

Gefahren durch Fentanyl-Pflaster

Dr. med. Klaus Ehrental

Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat Ende Dezember 2007 erneut mit einem „FDA Public Health Advisory“ auf Gefahren bei der Anwendung von transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) mit dem starken Opioid Fentanyl hingewiesen. Schon vor zwei Jahren lagen der FDA 120 Berichte über Todesfälle durch Falschanwendung von Fentanyl-Pflastern vor; inzwischen sind weitere Berichte hinzugekommen.

Worin liegen die Anwendungsfehler nach Meinung der FDA?

Fehler seitens der Ärzte sind beispielsweise nicht-indizierte Verschreibungen:

- bei postoperativen Schmerzen,
- bei Kopfschmerzen,
- bei gelegentlichen oder leichten Schmerzen,
- bei anderen Schmerzzuständen, für die TTS mit Fentanyl nicht zugelassen sind.

Wegen der guten Wirksamkeit von starken Opioiden kommt es häufiger zu Fehlanwendung der vermeintlich sicheren Fentanyl-Pflaster durch Ärzte.

Auch durch Patienten können Anwendungsfehler zu Überdosierungen des Opioids mit bedrohlichen Atemlähmungen führen:

- durch zu häufiges Wechseln der Pflaster,
- durch die gleichzeitige Anwendung mehrerer TTS-Pflaster,
- durch die gleichzeitige Anwendung von wirkungsverstärkenden Analgetika,
- durch Wärmebehandlung oder Fieber mit dadurch beschleunigter Resorption.

Häufige Gefahren in der Hausarztpraxis:

Mehrere Pflaster sind gleichzeitig im Einsatz oder alte Pflaster wurden nicht entfernt. Wärme durch Fieber (und auch Heizdecken!) erhöht die Resorption.

Welche Indikationen sind für eine TTS-Behandlung mit Fentanyl in Deutschland zugelassen?

Die Behandlung chronischer Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können, bei Patienten ab zwei Jahren.

Welche Indikationen sind nicht für eine TTS-Behandlung mit Fentanyl geeignet?

- Keine Indikation besteht bei kurzfristigen Schmerzzuständen.
- Keine Indikation besteht für eine kurzfristige postoperative Schmerzbehandlung.

Kontraindikationen für Fentanyl-TTS bestehen in Deutschland bei bradycarden Rhythmusstörungen, bei schwer beeinträchtigter ZNS-Funktion, während der Geburt sowie bei Kaiserschnitt.

Was bedeutet das für die Praxis?

Bei der Anwendung von opioidhaltigen TTS wie Fentanyl-Pflastern muss zur Vermeidung tödlicher Zwischenfälle mit Atemlähmung durch Überdosierung stets eine indikations- und dosisgerechte Anwendung durch den Verschreiber vorgenommen werden. Die korrekte Anwendung durch Patienten und/oder Pflegedienste muss gewährleistet sein. Insbesondere müssen Laien im Umgang mit einem starken Opioid über Gefahren einer Falschanwendung informiert werden. Keinesfalls dürfen gleichzeitig mehrere Pflaster und/oder weitere Analgetika mit sedierender Komponente unkontrolliert verwendet werden. Das Zerschneiden von TTS-Pflastern (als Matrixpflaster oder Membranpflaster), um geringere Dosen anzuwenden, ist keinesfalls zulässig. Sie müssen wegen der Restinhalte stets korrekt entsorgt werden, beispielsweise über die Apotheke.

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/fentanyl_2007.htm

Das Kreuz mit dem Kreuz – Beachtenswertes bei der Substitution von Fentanyl-Pflastern

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat unlängst klargestellt, dass der Austausch von opiat-haltigen Schmerzmitteln durch Generika entsprechend den rechtlichen Vorgaben der BtMVV (Betäubungsmittelverschreibungsverordnung) möglich ist.

Wenn Sie aut-idem nicht angekreuzt haben, muss der Apotheker davon ausgehen, dass Sie mit einem Austausch einverstanden sind. Der Apotheker muss die Austauschbarkeit beurteilen und kann bei pharmazeutischen Bedenken auf den Austausch verzichten.

Zur Beurteilung der Austauschfähigkeit von opioid-haltigen Transdermalen Therapeutischen Systemen (TTS = Pflaster) sind folgende Besonderheiten zu beachten:

- Die Gesamtbeladungsmenge (Gesamtmenge an enthaltenem Wirkstoff) muss identisch sein.
- Die Freisetzungsrate (= die pro Zeiteinheit aus dem System freigesetzte Wirkstoffmenge = Wirkstärke) und die Applikationsdauer muss identisch sein.

Durch diese Regelung kann es vorkommen, dass einige Fentanyl-Pflaster zwar identische Freisetzungsraten besitzen, sich aber im Gesamtgehalt des Wirkstoffes unterscheiden und daher gemäß den Vorgaben des BMG nicht substituierbar sind.

Beispielhafte Auflistung von am Markt befindlichen Fentanyl-Pflastern

Freisetzungsrate [µ/h]	12	25	37,5	50	75	100
	Gesamtbeladungsmenge der jeweiligen Stärken					
Fentanyl ABZ Fentanyl AWD Matrix Fentanyl CT Fentanyl Winthrop Fentanyl ratiopharm	2,063 mg	4,125 mg	–	8,25 mg	12,375 mg	16,5 mg
Fentanyl 1A	2,89 mg	5,78 mg	–	11,56 mg	17,34 mg	23,12 mg
Fentanyl Hexal MAT Fentanyl Sandoz	2,89 mg	5,78 mg	8,66 mg	11,56 mg	17,34 mg	23,12 mg
Fentadolon Fentanyl esparma Fentanyl Krewel Fentanyl Riemser Fentanyl TAD MAT	–	4,8 mg	–	9,6 mg	14,4 mg	19,2 mg
Fentanyl Acino	–	6 mg	–	12 mg	18 mg	24 mg
Fentanyl Hexal TTS	–	2,5 mg	–	5 mg	7,5 mg	10 mg
Durogesic SMAT	2,1 mg	4,2 mg	–	8,4 mg	12,6 mg	16,8 mg
Matrifen	1,38 mg	2,75 mg	–	5,5 mg	8,25 mg	11 mg

Stand: Lauer-Taxe online, 15. Oktober 2008, nicht abschließend

Aufgrund der Vielzahl der Präparate verzichten wir auf eine Preisdarstellung. Bitte beachten Sie jedoch, dass zwischen den einzelnen Fentanyl-Präparaten große Preisunterschiede bestehen.

In der Praxis bedeutet dies: Verordnen Sie zum Beispiel Durogesic SMAT, ohne aut-idem anzukreuzen, so besteht für den Apotheker keine Möglichkeit zur Substitution des Originals, da nur Durogesic Smat 50µ/h eine Gesamtbeladungsmenge von 8,4 mg besitzt.

Bitte beachten Sie: Bei der Auswahl preisgünstiger Präparate nach dem Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung hat die Apotheke vorrangig kassenindividuelle Rabattverträge zu beachten, das

heißt rabattbegünstigte Betäubungsmittel abzugeben. Der Apotheker ist nicht verpflichtet, den verschreibenden Arzt über den Austausch zu informieren.

Es ist daher nicht nur aus Sicherheitsgründen empfehlenswert, bei der Verordnung opioidhaltiger Schmerzpfaster ein preiswertes Generikum auszuwählen und aut-idem auszuschließen. Auch die Wirtschaftlichkeit der Verordnung ist somit sichergestellt.

LYME-BORRELIOSE

Prof. Dr. med. R. Kaiser, Neurologische Klinik, Klinikum Pforzheim GmbH

Die Lyme-Borreliose ist eine weltweit verbreitete Infektionskrankheit, deren Ätiologie durch die Isolierung von *Borrelia burgdorferi* zunächst aus Zecken (1981) und wenig später (1983) auch aus Liquor, Blut und Hautbiopsien von Patienten geklärt werden konnte.

B. burgdorferi s.l. wird in Mitteleuropa vorwiegend durch *Ixodes ricinus* („Holzbock“) übertragen. Je nach Region sind etwa 5 bis 35 Prozent der *I.-rici-*

nus-Zecken mit *B. burgdorferi* s.l. infiziert. Die Übertragungsrate von Borrelien während eines Zeckenstichs steigt mit der Dauer des Saugaktes und erreicht ihr Maximum nach zwei bis drei Tagen. Das allgemeine Risiko einer Infektion mit *B. burgdorferi* s.l. nach einem Zeckenstich beträgt etwa 3 bis 6 Prozent, das einer klinisch manifesten Borreliose dagegen nur etwa 1 bis 2 Prozent.

Klinische Manifestationen

Erythema migrans (EM)

Das Erythema migrans stellt das sicherste klinische Zeichen einer Borrelieninfektion dar, es tritt jedoch bei weniger als der Hälfte der Infizierten auf. Die Läsion beginnt durchschnittlich etwa 7 bis 10 Tage (4 bis 36 Tage) nach dem Zeckenstich als rote Hautverfärbung, welche sich dann innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen zentrifugal ausbreitet. Bei längerem Bestehen des Erythems kann dieses zentral abblassen. Die Haut im Bereich des Erythems ist oft wärmer als die Umgebung. In weniger als 25 Prozent der Fälle wurden sekundäre bzw. multiple EM beschrieben. Bei einem Teil der Patienten geht das EM mit Allgemeinsymptomen einher (vermehrte Müdigkeit, Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen und leichtes Fieber). Diese Beschwerden können vor, während und wenige Tage nach Beginn einer antibiotischen Therapie des Erythems auftreten. An objektivierbaren Befunden lassen sich am häufigsten Fieber und eine Lymphadenopathie nachweisen. Die Diagnose eines EM wird klinisch gestellt. Im Frühstadium des Erythems ist die spezifische Serologie häufig noch negativ. Mit geeigneten ELISA-Techniken lassen sich ab einer Erythemdauer von mehr als drei Wochen bei den meisten Patienten jedoch Antikörper gegen die

Frühantigene (OspC [22 kd], Flagellin [41 kd]) von *B. burgdorferi* s.l. nachweisen.

Die Differentialdiagnose des EM umfasst Lokalreaktionen auf den Zeckenstich hin, die sich meist innerhalb weniger Stunden bis Tage entwickeln und keine zentrifugale Ausbreitung zeigen: das Erysipel, die Tinea, die Pflanzendermatitis, das Granuloma annulare und das Erythema annulare centrifugum.

Obwohl sich das EM auch ohne Behandlung nach drei bis vier Wochen spontan zurückbilden kann, wird zur Vermeidung von Folgeerkrankungen grundsätzlich eine Antibiotikatherapie empfohlen (siehe Tabelle).

Borrelienlymphozytom

Diese seltene Hautmanifestation einer Borrelieninfektion kann zeitgleich mit, aber auch Wochen bis Monate nach einem EM auftreten. Klinisch imponiert das Lymphozytom meist als isolierte, seltener auch als multipel auftretende, erythematös bis bräunliche, umschriebene Schwellung von weicher Konsistenz, bevorzugt an der Mamille, am Ohrläppchen, im Bereich der Concha und am Skrotum. Die regionalen Lymphknoten können geschwollen sein.

Die Diagnose erfolgt aufgrund der Anamnese, des klinischen Befunds und der positiven Serologie. Eine histologische Untersuchung ist nur bei Unsicherheiten erforderlich.

Differentialdiagnostisch sind an eine Lymphadenosis cutis circumscripta (lymphatische Leukämie der Haut), eine Sarkoidose, einen Lupus vulgaris, einen Lupus erythematoses hypertrophicus, ein eosinophiles Granulom und an maligne Lymphome der Haut zu denken. Die Therapie entspricht dem EM.

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

Die Acrodermatitis chronica atrophicans ist eine typische Spätkomplikation der Borreliose, die meist erst viele Monate bis Jahre post infectionem auftritt. Die Krankheit manifestiert sich zu mehr als 90 Prozent bei Frauen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren. Die ACA präsentiert sich asymmetrisch und oft einseitig, bevorzugt an den Streckseiten von Beinen (Knie und prätibial am Unterschenkel) oder Armen (Ellbogen und entlang der Ulna am Unterarm). Sehr selten kann auch die Gesichtshaut betroffen sein. Die Haut ist im akuten Stadium livid-rot und zunächst ödematös verdickt, in späteren Stadien wird sie blasser, livide, verdünnt und unelastisch (knittrig wie Zigarettenpapier, die subkutanen Venen treten hervor). Subkutane Fibrosierungen können auftreten und die Abgrenzung von der Sklerodermie erschweren. Im Spätstadium findet sich bei mehr als 50 Prozent der ACA-Patienten eine sensible Polyneuropathie.

Die Diagnose ergibt sich aus dem klinischen Befund und dem serologischen Nachweis spezifischer Antikörper, welche zumeist sehr hohe Konzentrationen aufweisen. Aus der Hautbiopsie können auch noch nach Jahren Borrelien angezüchtet werden, die PCR zum Nachweis von Borrelien-DNA ist meist positiv. Bei der ACA kommen differentialdiagnostisch eine chronisch-venöse Insuffizienz, Erfrierungen, eine

hochgradige Akrozyanose und gewisse Formen der zirkumskripten Sklerodermie in Betracht.

Borrelienarthritis

Die Borrelienarthritis ist eine seltene Manifestation der Borreliose. Befallen werden meist die großen Gelenke, insbesondere die Knie-, Sprung- und die Handgelenke. Das betroffene Gelenk ist im Vergleich zur vorhandenen Schwellung von häufig 50 bis 100 ml Erguss wenig schmerzhaft, oft aber überwärmt, jedoch selten gerötet. Die einzelnen Gelenkattacken halten in der Regel nur wenige Tage, selten wenige Wochen an und können nach Monaten rezidivieren.

Die Diagnose einer Lyme-Arthritis basiert auf der Anamnese (Zeckenstich in einer endemischen Region), dem klinischen Befund, dermatologischen oder neurologischen Leitsymptomen und der Analyse des Gelenkpunktats. Dieses zeigt meist eine deutliche Zellzahlerhöhung mit Überwiegen von granulozytären Leukozyten; der Nachweis von Borrelien-DNA mittels PCR oder einer autochthonen Synthese von spezifischen Antikörpern beweist die Ätiologie der Entzündung.

Die Differentialdiagnostik der Lyme-Arthritis beinhaltet neben anderen infektiösen und parainfektiösen Arthritiden (zum Beispiel Parvo B19, Chlamydia trachomatis, Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri, Salmonella enteritidis oder Campylobacter jejuni) HLA-B27-assoziierte Arthritiden bei Morbus Reiter, Morbus Bechterew und das Löfgren-Syndrom (akute Sarkoidose), Kristallarthropathien (Arthritis urica oder Chondrokalzinose), die Psoriasisarthritis, septische Arthritiden (zum Beispiel durch Gonokokken), die atypisch beginnende chronische Polyarthritiden und aktivierte Arthrosen.

Lyme-Karditis

Beschwerden vonseiten des Herzens treten nur bei etwa 1 bis 4 Prozent der europäischen Patienten mit einer Borreliose auf. Im Vordergrund stehen meist atrio-ventrikuläre Überleitungsstörungen bis zum kompletten AV-Block sowie Vorhofflimmern und ventrikuläre Extrasystolen. In Einzelfällen wurden auch Peri-, Myo- und Pankarditiden beschrieben. Die Beschwerden treten meist innerhalb der ersten ein bis zwei Monate nach der Infektion auf, sind oft nur von kurzer Dauer (drei Tage bis sechs Wochen) und heilen unter Antibiotikatherapie in der Regel folgenlos aus. Eine Ausnahme bildet die borrelienassoziierte Kardiomyopathie.

Die Diagnose beruht auf der Anamnese mit Aufenthalt in einem Risikogebiet, einem Zeckenstich, gegebenenfalls weiteren Organmanifestationen an Haut, Gelenken oder Nervensystem, der positiven Serologie und dem Ausschluss anderer Ursachen (zum Beispiel Enterovirusinfektion). Allein die Myokardbiopsie hätte bei positivem PCR-Befund beweisenden Charakter; sie ist jedoch wegen der Invasivität kaum zu rechtfertigen. Bei ausreichend hoher Diagnosewahrscheinlichkeit wird in den meisten Fällen die „ex juvantibus“-Therapie eine Klärung herbeiführen.

Neurologische Manifestationen

Die Meningopolyradikuloneuritis (Garin-Bujadoux, Bannwarth) stellt in Europa nach dem Erythema migrans die häufigste klinische Manifestationsform der akuten Borrelieninfektion dar. Der Name der Erkrankung beschreibt verschiedene Manifestationen der borrelieninduzierten Entzündung im Bereich der Hirnhäute (Meningitis), der spinalen Nervenwurzeln (Radikulitis) und der Hirnnerven (Neuritis), die neben- und hintereinander, manchmal aber auch isoliert auftreten können.

Die Meningitis ist bei den erwachsenen europäischen Patienten eher selten, steht bei den Kindern

aber oft ganz im Vordergrund. Die Kopfschmerzen sind oft nur gering ausgeprägt, sie können innerhalb weniger Tage und Wochen jedoch erheblich fluktuieren. Fieber, Meningismus, Übelkeit, Brechreiz und Schwindel sind sehr selten. Die Verdachtsdiagnose wird durch die Liquoranalyse bestätigt.

Die Symptome der Radikulitis entwickeln sich durchschnittlich vier bis sechs Wochen (ein bis zwölf Wochen) nach dem Zeckenstich. Zunächst treten nächtlich betonte, an den Extremitäten radikulär, am Rumpf gürtelförmig betonte, zum Teil wandernde Schmerzen auf, die auf einfache Analgetika kaum ansprechen. Bei drei Viertel der Patienten treten nach ein bis vier Wochen weitere neurologische Reiz- und Ausfallserscheinungen auf. Häufiger als Sensibilitätsstörungen findet man Paresen. Diese sind typischerweise asymmetrisch verteilt, und nicht selten ist die Extremität, an der die Zecke entfernt wurde oder das EM beobachtet wurde, stärker betroffen als die Gegenseite.

Etwa 60 Prozent der Patienten mit einem Bannwarth-Syndrom weisen Hirnnervenparesen auf. Beschrieben wurden Affektionen aller Hirnnerven. Meist treten die Paresen etwa drei Wochen nach dem EM auf. Mit Abstand am häufigsten ist der Nervus facialis betroffen, wobei die Paresen in 40 Prozent bilateral auftreten (akute chronische Verläufe). Obwohl die Facialispause bei der Neuroborreliose nur selten isoliert vorkommt, ist die Borrelienserologie auch bei der scheinbar „idiopathischen Facialispause“ zu empfehlen. An zweiter Stelle folgt die Abduzensparese, die in 10 Prozent der Fälle beidseitig auftreten kann. Die übrigen Hirnnerven sind deutlich seltener betroffen.

Eine Polyneuritis (Polyneuropathie) als Folge einer Borrelieninfektion findet sich bei den europäischen Patienten fast nur in Assoziation mit einer ACA. Isolierte Polyneuritiden als Manifestation einer Borreliose sind nicht beweisend diagnostizierbar.

Klinische Symptome vonseiten des zentralen Nervensystems werden bei der Borreliose nur selten beobachtet und dann häufiger beim chronischen als beim akuten Verlauf. Die Enzephalitis weist bei der Borreliose keine Charakteristika auf, welche spezifisch für diese Ätiologie wären. Beschrieben wurden quantitative und qualitative Bewusstseinsstörungen, fokale und generalisierte Anfälle, Hemiparesen, Hemianopsien, Aphasien und Dysarthrien, Koordinationsstörungen und in Einzelfällen auch choreatiforme und dystone Bewegungsstörungen.

Als häufigste Manifestation am zentralen Nervensystem findet sich die Myelitis mit spastisch-ataktischer Gangstörung und Blasenentleerungsstörung.

In seltenen Fällen kann die zerebrale Symptomatik auch durch eine borrelieninduzierte zerebrale Vasculitis verursacht sein. Der Verlauf ist meist akut, in der Mehrzahl kommt es zur Infarzierung von Hirnstamm (Medulla oblongata, Pons) und/oder Thalamus. Mehr als ein Drittel der publizierten Patienten war jünger als 30 Jahre. Die Diagnose ergibt sich aus der positiven Serologie, dem pathologischen Liquorbefund, der Bildgebung (MRT) und gegebenenfalls der Angiographie. Aufgrund der Seltenheit dieser Ätiologie ist eine regelmäßige Antikörperbestimmung bei Insulten jedoch nicht erforderlich. Bei der Neuroborreliose wird die klinische Verdachtsdiagnose durch den typischen Liquorbefund bestätigt.

Post-Lyme Syndrom

Das Post-Lyme Syndrom (PLS) wurde 1996 als Beschwerdekomples definiert, der nach einer legetartig behandelten Lyme-Erkrankung über einen Zeitraum von mehr als sechs Monate persistiert [1]. Es handelt sich hierbei um eine Verdachtsdiagnose, für die keine plausiblen Kriterien existieren. Die Idee einer Erregerpersistenz als Resultat einer Cystenbildung ließ sich wissenschaftlich nicht belegen, da eine solche Konformationsänderung des Erregers experimentell nur in proteinfreiem Medi-

um erzeugt werden konnte und eine solche Konstellation in keinem Kompartiment des menschlichen Körpers existent ist. Eine Erregerpersistenz als Ursache für unspezifische Beschwerden nach einer Borreliose konnte auch durch mehrere prospektive, doppelblind- und placebokontrollierte Antibiotikastudien so unwahrscheinlich gemacht werden, dass es keine Empfehlung gibt, Patienten mit PLS antibiotisch zu behandeln [2–4].

Diagnostik

Diagnostik

Die Diagnose einer Borreliose ist primär klinisch zu stellen [5]. Die Sensitivität und Spezifität der heutigen Tests zum Nachweis einer Borrelieninfektion erreichen nahezu 100 Prozent. Ein positives Ergebnis erlaubt jedoch nur eine Aussage über den Nachweis der Infektion, nicht dagegen über deren Aktivität. Die Bedeutung eines positiven Ergebnisses wird durch die Seroprävalenz von circa 10 bis

30 Prozent erheblich relativiert. Daher sollten Laboruntersuchungen nur bei einem konkreten klinischen Verdacht veranlasst werden, d. h. wenn die a-priori-Wahrscheinlichkeit der richtigen klinischen Diagnose mindestens 20 Prozent beträgt [6].

Die Serodiagnostik der systemischen Borrelieninfektion erfolgt nach einem Zwei-Stufen-Schema: Zunächst wird als Suchtest ein empfindlicher EIA

durchgeführt. Ein zweifelhaftes oder positives Ergebnis wird durch einen Bestätigungstest (Immunoblot) überprüft [7, 8].

Der positive Nachweis borrelienspezifischer Antikörper allein beweist keine aktive Infektion mit *B. burgdorferi* s.l., da Borrelieninfektionen mit asymptomatischer Serokonversion vorkommen und über Jahre anhaltende, erhöhte IgG- und IgM-Antikörpertiter (im Serum oder Liquor) nach ausreichend behandelter Borreliose bei gesunden Personen keine Seltenheit darstellen.

Die Wiederholung von Untersuchungen mit grenzwertigen Ergebnissen in anderen Laboratorien ist nur mit einem begrenzten Informationsgewinn verbunden, da unterschiedliche Testverfahren meist auch zu differierenden Befunden führen. Schwankungen der Antikörperkonzentrationen spielen für die Beurteilung eines Behandlungserfolgs keine Rolle. Sie können nach klinisch erfolgreicher Behandlung über Wochen bis Monate ansteigen, abfallen oder unverändert persistieren. IgM-Antikörper können im Immunoblot bis zu fünf Jahre nach der akuten Infektion nachweisbar sein und belegen daher nicht die Akuität einer Borrelieninfektion. IgM-Antikörper sind andererseits je nach Testverfahren bei weniger als 50 Prozent der akuten Infektionen nachweisbar, falsch positive Befunde sind bei akuten EBV-, VZV- und CMV-Infektion zu beobachten. Eine Zunahme oder Abnahme wie auch Änderungen des Musters der im Immunoblot erkannten Proteinbanden von *Borrelia burgdorferi* spielt für die Beurteilung eines Behandlungserfolgs keine Rolle.

Lymphozyten-Transformationstest (LTT)

Die mancherorts geübte Praxis, bei fehlendem klinischen Behandlungserfolg einer Borreliose die Notwendigkeit weiterer Antibiotikagaben durch den Aktivitätsnachweis im LTT zu überprüfen, kann aufgrund der mangelnden Spezifität und fehlenden Validierung dieses Tests nicht empfohlen werden [9]. Es fehlen insbesondere Daten zur Sensitivität und Spezifität des LTT, welche an einem Goldstandard für die Borreliose (Patientenkollektiv mit eindeutig gesicherter Borreliose) erhoben wurden. Der Test ist nicht in der Lage, zwischen derzeit aktiven T-Lymphozyten und Gedächtniszellen zu differenzieren, sodass es keine rationale Empfehlung zur Durchführung dieses Tests gibt.

Graustufentest (Visual Contrast Sensitivity Test)

Im Graustufentest soll durch Messung des Erkennens von Grautönen indirekt ein lipophiles Neurotoxin von Borrelien nachgewiesen werden. Von einzelnen Autoren wird die Vermutung geäußert, *Borrelia burgdorferi* s.l. produziere ein Neurotoxin, welches die Retina schädige, obwohl dieses Protein bislang weder biochemisch charakterisiert noch ein entsprechendes Gen von *Borrelia burgdorferi* s.l. molekularbiologisch identifiziert wurde. Auf dieser Hypothese basierend, finden sich unter anderem auch auf Internetseiten Hinweise, dass bei einem pathologischen Ergebnis im Graustufentest trotz negativer Borrelienserologie eine Borrelieninfektion nachgewiesen sei und dass bei zu vermutender Lipophilie des Neurotoxins (da dieses dem enterohepatischen Kreislauf unterliege) eine Behandlung mit Cholestyramin indiziert sei. Da es sich hierbei um eine reine Spekulation handelt, kann weder der Graustufentest noch eine entsprechende Behandlung mit Cholestyramin empfohlen werden.

Therapie

Für eine Therapiedauer von mehr als vier Wochen gibt es keine überzeugenden Daten aus klinischen Studien, die ein solches Vorgehen rechtfertigen [10].

1. Lokalinfektion (Erythema migrans (EM), Borrelienlymphozytom)

Obwohl sich das Erythema migrans auch ohne Behandlung nach drei bis vier Wochen spontan zurückbilden kann, wird zur Vermeidung von Folgeerkrankungen grundsätzlich eine orale Antibiotikatherapie über 14 bis 21 Tage (Penicillin V, Amoxicillin, Cefuroxim axetil, Doxycyclin) empfohlen. Die Therapie des Borrelienlymphozytoms erfolgt in gleicher Weise.

2. Arthralgien

Beschwerden im Bereich des Bewegungsapparats können während aller Stadien der Erkrankung auftreten. Wenige Tage bis Wochen nach einer Borrelieninfektion berichten zahlreiche Patienten über oft nur wenige Tage andauernde Arthralgien und weichteilrheumatische Beschwerden, meist ohne Gelenkschwellung. Diese Beschwerden genügen nicht zur Diagnosestellung einer Borrelienarthritis, auch wenn die serologischen Befunde eine Borrelieninfektion anzeigen. Die differentialdiagnostische Abklärung im Hinblick auf andere Ursachen der Gelenksbeschwerden steht hier zunächst im Vordergrund. Bei fehlendem Nachweis anderweitiger Erklärungen für die Gelenkschmerzen kann pragmatisch ein drei- bis vierwöchiger Behandlungszyklus mit Doxycyclin 200 mg/die (oral) oder Amoxicillin 1500 mg/die (oral) unternommen werden.

3. Borrelienarthritis

Die Borrelienarthritis heilt bei den meisten Patienten nach einer vier- bis sechswöchigen Antibiotikatherapie aus (zum Beispiel Doxycyclin 200 mg/

die oder Amoxicillin 1500 mg/die). Der endgültige Heilungserfolg ist allerdings erst drei Monate nach Therapiebeendigung zu beurteilen. Circa 10 Prozent der Patienten entwickeln einen chronischen Verlauf. Führt eine erneute Antibiotikagabe (zum Beispiel Ceftriaxon 2 g/die oder Cefotaxim 3 x 2 g/die über zwei bis drei Wochen) nicht zum Erfolg, wird – wegen der vermuteten Autoimmunpathogenese – die Gabe von Hydroxychloroquin oder Methotrexat bzw. die Synovektomie empfohlen.

4. Lyme-Karditis

Wegen der Seltenheit der Borrelien-Karditis fehlen kontrollierte Therapiestudien. Bei AV-Blockierungen I° und II° empfehlen die meisten Autoren eine zwei- bis dreiwöchige orale Antibiotikagabe, bei AV-Block III° wird zur intravenösen Gabe von Ceftriaxon geraten.

5. Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

Für den Behandlungserfolg ist die Dauer der Therapie bedeutsamer als die Wahl des wirksamen Antibiotikums. Die Therapie erfolgt mindestens drei bis vier Wochen oral mit Amoxicillin oder Doxycyclin oder drei Wochen intravenös mit Ceftriaxon/Cefotaxim. Eine vollständige Rückbildung der ACA im atrophischen Stadium ist auch nach antibiotischer Behandlung nicht mehr möglich.

6. Neuroborreliose

Penicillin G, Ceftriaxon und Cefotaxim sind in gleicher Weise wirksam. Bei der akuten Neuroborreliose wird eine Therapiedauer von zwei Wochen, bei der chronischen Neuroborreliose von drei Wochen empfohlen. Alternativ kann in der Behandlung der akuten Neuroborreliose Doxycyclin oral (Dauer zwei bis drei Wochen) eingesetzt werden.

Therapieschemata

Erkrankung	Penicillin V	Penicillin G	Amoxicillin	Cefuroxim axetil	Ceftriaxon	Cefotaxim	Doxycyclin	Azithromycin ¹
EM*	14–21		14–21	14			14–21	9
Lymphozytom	14–21		14–21	14			14–21	9
ACA			21–28		21	21	21–28	
Karditis			14–21		14	14	21	
Arthritis			21–28		21	21	21–28	
Akute NB**		14			14	14	14–21	
Chronische NB					21	21		

* *Erythema migrans*

** *Neuroborreliose*

¹ in Deutschland zur Behandlung der Lyme-Borreliose nicht zugelassen!

Verabreichung und Dosierung von Antibiotika zur Behandlung der Lyme-Borreliose

Antibiotikum	Gabe	Dosierung Erwachsene	Dosierung Kinder	Tagestherapiekosten in Euro ²
Penicillin V	oral	3 × 1,5 Mio	0,1 – 0,15 Mio/kg KG	1,26
Penicillin G	intravenös	2 × 10 Mio	0,5 Mio/kg KG	10,77
Amoxicillin	oral	3 × 500 mg	20 – 50 mg/kg KG	1,83
Cefuroxim axetil	oral	2 × 500 mg	30 – 40 mg/kg KG	2,18
Ceftriaxon	intravenös	1 × 2 g	50 – 100 mg/kg KG	19,80
Cefotaxim	intravenös	3 × 2 g	∅	53,17
Doxycyclin	oral	1 × 200 mg	∅	0,61
Azithromycin	oral	1 × 500 mg	1 × 10 mg/kg KG	3,08

² Der Preis wird aus der angegebenen Dosis errechnet. Zugrunde liegt die jeweils größte und preisgünstigste Packung.

Stand: Lauer-Taxe online, 15. Oktober 2008

Fazit :

- Die Diagnose der Borreliose ergibt sich primär aus der klinischen Symptomatik und gegebenenfalls aus anschließender positiver Borrelienserologie.
- Der positive Nachweis borrelienspezifischer Antikörper (auch nach Antibiotikatherapie) allein beweist keine aktive bzw. persistierende Infektion.
- Das Heranziehen von wissenschaftlich nicht ausreichend evaluierten Diagnoseverfahren (LTT-, Graustufentest) kann nicht empfohlen werden.
- Für eine Therapiedauer von mehr als vier Wochen gibt es keine überzeugenden Daten aus klinischen Studien, die ein solches Vorgehen rechtfertigen.
- Das Post-Lyme-Syndrom ist eine Verdachtsdiagnose, deren Entität nicht belegt ist. Eine antibiotische Therapie des PLS kann nicht empfohlen werden .

Literatur

- [1] Bujak DI, Weinstein A, Dornbush RL. *Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome.* J Rheumatol 1996; 23:1392–1397.
- [2] Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP et al. *Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease.* N Engl J Med 2001; 345 (2):85–92.
- [3] Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush RL, Hu LT et al. *Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help?* Neurology 2003; 60 (12): 1916–1922.
- [4] Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S et al. *Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial.* Neurology 2003; 60 (12): 1923–1930.
- [5] Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granstrom M et al. *European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis.* Wien, Klin. Wochenschr. 1996; 108:741–747.
- [6] Bunikis J, Barbour AG. *Laboratory testing for suspected Lyme disease.* Med Clin North Am 2002; 86 (2): 311–340.
- [7] Hauser U, Lehnert G, Wilske B. *Validity of interpretation criteria for standardized Western blots (immunoblots) for serodiagnosis of Lyme borreliosis based on sera collected throughout Europe.* J Clin Microbiol 1999; 37: 2241–2247.
- [8] Wilske B. *Microbiological diagnosis in Lyme borreliosis.* Int J Med Microbiol 2002; 291 Suppl 33: 114–119.
- [9] Wilske B. *Diagnosis of lyme borreliosis in Europe.* Vector Borne Zoonotic Dis 2003; 3(4): 215-227.
- [10] Stanek G, Strle F. *Lyme borreliosis.* Lancet 2003; 362 (9396): 1639–1647.

IMPRESSUM

Verordnungsforum 8

Herausgeber

Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg
Albstadtweg 11, 70567 Stuttgart

Redaktion

Dr. med. Jan Geldmacher (verantw.)
Karen Ebel
Thomas Göckler
Dr. med. Udo-Frank Gundel
Monica Sorum-Kleffmann
Barbara Spies
Dina Stahn
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp
Dr. med. Ewald Unteregger
Dr. med. Michael Viapiano

Autoren

Karen Ebel
Thomas Göckler
Dr. med. Jan Geldmacher
Andreas Hoffmann
Monica Sorum-Kleffmann
Claudia Speier
Barbara Spies
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp
Bernhard Vollmer

Erscheinungstermin

Dezember 2008

Gestaltung und Realisation

C hoch 3, Stuttgart
www.c-hoch-3.de

Auflage

21.000

Anmerkung:

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

Glossar der Abkürzungen:

ACA	Acrodermatica chronica atrophicans
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ASS	Acetylsalicylsäure
BAnz	Bundesanzeiger
BSG	Bundessozialgericht
BtMVV	Betäubungsmittelverschreibungsverordnung
CHMP	Committee for medicinal products for human use
CMV	Cytomegalievirus
DDD	Daily Defined Dose
DNA	deoxyribonucleic acid
EAPC	European Association für Palliative Care
EBV	Epstein-Barr-Virus
EIA	Enzym Immunassay
EM	Erythema migrans
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IgG/M	Immunglobulin G/M
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LTT	Lymphozyten-Transformationstest
mak	Management Akademie der KV Baden-Württemberg
MRT	Magnetresonanztomographie
NNT	Number Needed to Treat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatica
NSMRI	Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren
OTC	„over-the-counter“, apothekenpflichtiges Arzneimittel
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCR	Polymerase Chain Reaction
PLS	Post-Lyme Syndrom
PPI	Protonenpumpen Inhibitor
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SSRI	Selektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TTS	Transdermales Therapeutisches System
VZV	Varizellen-Zoster-Virus
WHO	World Health Organization

www.kvbawue.de

Alles Gute.

