

Verordnungsforum

Schwerpunkte:

Arzneimittelvereinbarung 2007, Leitsubstanzen

4



Alles Gute.

KVBW 

IMPRESSUM

Verordnungsforum 4

Herausgeber

Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg
Albstadtweg 11, 70567 Stuttgart

Redaktion

Dr. med. Jan Geldmacher (verantw.)
Thomas Göckler
Dr. med. Udo-Frank Gundel
Dr. rer. nat. Iris Milek
Martina Tröscher
Dr. med. Ewald Unteregger
Dr. med. Michael Viapiano

Autoren KVBW

Dr. med. Jan Geldmacher
Dr. rer. nat. Iris Milek
Karen Ebel
Thomas Göckler
Claudia Speier
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp
Bernhard Vollmer
Dr. rer. nat. Jutta Zwicker

Autoren Krankenkassen

Christiane Becker-Trevithick (AOK)
Dr. Dr. Gundolf Egert (MDK)
Barbara Spies (BEK)

Erscheinungstermin

Februar 2007

Gestaltung und Realisation

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

Auflage

21.000

VORWORT

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

seit Jahren wenn nicht Jahrzehnten gelten die Hauptbemühungen der Politik im Gesundheitswesen, vermutete Einsparreserven im Arzneimittelbereich auszumachen und zu realisieren. Mal geschieht dies durch eigene Gesetze wie AABG, AVWG und ähnliche, mal im Rahmen größerer Gesetzesvorhaben wie GRG, GSG und jetzt WSG (angeblich Wettbewerbsstärkungsgesetz).

Sie haben sich über viele Jahre bemüht, durch rationales Ordnungsverhalten sowohl die berechtigten Interessen Ihrer Patienten als auch die des Gesundheitssystems in Einklang zu bringen. Dabei blies uns der Wind meist ins Gesicht. Die gleichen Politiker und Funktionäre, die eine umfassende, optimale Versorgung der Patienten fordern, schaffen durch immer neue Verträge, Verordnungen und Gesetze eine Atmosphäre des Misstrauens gegenüber den Bemühungen der Ärzte um eine gute patientenindividuelle Versorgung. So kommt es zur Sorge, dass bald nur noch eine sehr eingeschränkte, von Rationierung bestimmte Einheits- oder „Kochbuchmedizin“ möglich sei. Das IQWiG – gegründet um eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln vorzunehmen – kommt bei seinen fast ausschließlich auf das Ergebnis randomisierter Studien basierten Bewertungen, die die Situation in der realen Versorgung nur ungenügend abbilden können, zu Schlüssen, die zum Teil auf Unverständnis stoßen. Wird die Umsetzung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss wie bei den Insulinanaloga durch Rabattvereinbarungen konterkariert ist die Verwirrung grenzenlos.

Die Akteure der Politik und der Kassen sahen in neuen Arzneimitteln lange nur die Budgetbedrohung und nicht die Chancen für Patienten mit bislang nicht oder nicht ausreichend behandelbaren Erkrankungen. Das britische Vorbild des IQWiG, das NICE, wurde gegründet damit in dem übertrieben sparsamen britischen Gesundheitswesen Patienten nicht vom medizinischen Fortschritt abgekoppelt werden. Es besteht die berechtigte Sorge, dass mit einer Kosten-Nutzenbewertung – für die in Deutschland keinerlei Grundlagen vorhanden sind – die Rationierung weiter fortschreitet. In letzter Zeit scheint sich die Situation zu wandeln, Politiker und Kassensfunktionäre realisieren, was 15 Jahre Sparen im Gesundheitswesen und dies insbesondere bei Arzneimitteln angerichtet haben. So zahlen zum Beispiel einige Krankenkassen eine innovative Therapie zur Behandlung der senilen Macula-Degeneration, obwohl der Bewertungsausschuss und der Bundesausschuss dazu noch keine Regelungen formuliert haben.

Mit diesem neuen Ordnungsforum wollen wir Sie in Ihrer Therapie unterstützen. Stellen Sie die gute Versorgung Ihrer Patienten in den Mittelpunkt Ihrer Bemühungen. Verlieren Sie nicht den Mut. Bei Fragen zur Ordnungsweise oder bei Problemen mit Prüfungen werden wir, die Mitarbeiter des Geschäftsbereiches Ordnungsmanagement in der KVBW, Sie gerne unterstützen.

Ihr



Dr. Jan Geldmacher

INHALTSVERZEICHNIS

Teil 1

Verordnungen in der Arztpraxis – eine anspruchsvolle Aufgabe	04
Ihre Ansprechpartner in der KVBW	04
Beratungsservice der KVBW mit der Abteilung Klinische Pharmakologie der Universität Tübingen	05

Arznei- und Heilmittel-Vereinbarung 2007 in Baden-Württemberg

AVWG-Ablösevereinbarung/Leitsubstanzen	07
Arzneimittel-Richtgrößen	10
Heilmittel-Richtgrößen	12

Wirtschaftliche Verordnungsweise mit Leitsubstanzen

ACE-Hemmer (langwirksam)	13
Protonenpumpenhemmer	17
Calciumantagonisten – Dihydropyridine (langwirksam)	19
CSE-Hemmer (HMG-CoA-Reduktasehemmer, Statine)	21

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses

Therapiehinweis zu Exubera®	28
Lifestyle-Arzneimittel: Acomplia®	28
Insulinanaloga	29

Für Sie gelesen

Aus Wirkstoff aktuell der KBV:	
Infliximab (Remicade®) bei rheumatoider Arthritis	31
Etanercept (Enbrel®) bei rheumatoider Arthritis	31
Quetiapin (Seroquel®) bei Schizophrenie	32
Arzneiverordnung in der Praxis AVP – Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	33
Schwere Nebenwirkungen unter Antibiotikum Telithromycin (KETEK®)	33
Alefacept (Amevive®) in der Psoriasis therapie	34

Wichtige Regelungen

Cystistat®	35
Rezeptfreies Naratriptan seit 1. April 2006 – Bedeutung für die Praxis	35
Arzneiverordnungen während einer Reha-Maßnahme	37
Ausfüllen von Muster 16 (Rezept)	38
Impfstoff gegen HPV-Infektionen zur Vorbeugung des Zervixkarzinoms (Gardasil®)	38
Nachimpfung von Meningokokken/Pneumokokken	39
Synagis® ist kein Impfstoff	39

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?	41
Clopidogrel	42
Rotigotin: Neupro® – Transdermales Pflaster zur Anwendung bei Morbus Parkinson	48
Ergänzung zum Artikel „Protonenpumpeninhibitoren“ – erschieden im Heft Verordnungsforum 3	50
Aromatasehemmer (AI): Antihormonelle Therapie des Mammakarzinoms in der Menopause	50
Herceptin®	54

Verordnungen in der Arztpraxis – eine anspruchsvolle Aufgabe

Vor Ihnen liegt die vierte Ausgabe des Heftes „Verordnungsforum“. Ein Schwerpunkt dieses Heftes bildet die neue Arzneimittelvereinbarung der KVBW, die seit 1. Januar 2007 gilt. Neben einheitlichen Richtgrößen für Baden-Württemberg sind in dieser Vereinbarung auch Leitsubstanzen für fünf Substanzgruppen in Ablösung von Bonus-Malus benannt worden, um weitere Einsparungen zu erreichen. Hierzu haben uns vielfältige Fragestellungen erreicht. Wir möchten Ihnen mit einem Fragen-Antworten-Katalog Hilfestellung bei der konkreten Umsetzung dieser Regelung geben.

In dieser Ausgabe haben wir aber auch Themen aufgegriffen, die bei uns von den Vertragsärzten häufig nachgefragt werden: Zum Beispiel die Änderungen der Arzneimittel-Richtlinien durch den Gemeinsamen Bundesausschuss. Über die Entscheidungen des GBA informieren wir Sie immer im ersten Teil des Heftes.

Im zweiten Teil der Broschüre (mit den Krankenkassen abgestimmt) haben wir uns unter anderem mit den Themen Clopidogrel, Rotigotin und Aromatasehemmern sowie Herceptin® befasst. In Vertragsverhandlungen sowohl auf Bundesebene als auch mit den Verbänden der Krankenkassen auf Landesebene wurde in letzter Zeit vermehrt auf die Wirtschaftlichkeitspotenziale insbesondere auch bei diesen Wirkstoffen hingewiesen.

Wir möchten mit Ihnen einen Dialog starten. Fragen Sie uns, denn erst Ihre Rückmeldungen an uns eröffnen die Chance, unser Beratungs- und Informationsangebot noch besser an Ihren täglichen Bedürfnissen auszurichten.

Ihre Ansprechpartner in der KVBW

Bezirksdirektion Freiburg

Angelika Mayer	Tel.: 0761/884-230
Monika Schneidewind	Tel.: 0761/884-226
Dagmar Sehlinger	Tel.: 0761/884-225
Alfons Winterhalter	Tel.: 0761/884-331

Bezirksdirektion Karlsruhe

Karen Ebel	Tel.: 0721/5961-243
Susanne Maurer	Tel.: 0621/3379-200
Ute Seene	Tel.: 0721/5961-205
Claudia Speier	Tel.: 0721/5961-370
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp	Tel.: 0721/5961-370

Bezirksdirektion Reutlingen

Martina Hermann	Tel.: 07121/917-257
Bettina Kemmler	Tel.: 07121/917-141
Beate Klaiber	Tel.: 07121/917-210
Gabriele Mezger	Tel.: 07121/917-215
Monica Sörum-Kleffmann	Tel.: 07121/917-173
Bernhard Vollmer	Tel.: 07121/917-137
Dr. rer. nat. Jutta Zwicker	Tel.: 07121/917-141

Bezirksdirektion Stuttgart

Dr. med. Hans Säurle	Tel.: 0711/7875-141
Brigitte Weiss	Tel.: 0711/7875-247
Georg Wirth	Tel.: 0711/7875-250

Beratungsservice der KVBW mit der Abteilung Klinische Pharmakologie der Universität Tübingen

Die Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg hat ab dem 1. Januar 2006 einen Beratungsvertrag mit der Abteilung Klinische Pharmakologie der Universität Tübingen abgeschlossen.

Alle Vertragsärzte können jetzt Anfragen zu Arzneimitteln bezüglich Indikation, Wirkungsweise, Nebenwirkungen und Interaktionen von Fertigarzneimitteln, Wirksubstanzen und Hilfsstoffen an die Abteilung Klinische Pharmakologie richten:

Montag bis Freitag von 10:00 bis 12:00 Uhr und von 14:00 bis 16:00 Uhr,
Tel.: 07071/29-74923
Fax.: 07071/29-5035,
e-mail-Adresse:
arzneimittelinfo@med.uni-tuebingen.de

Die Anfragen werden von Herrn Prof. Gleiter oder einem fachlich qualifizierten Mitarbeiter entgegengenommen und unter Hinzuziehung von Fachliteratur und Datenbanken bearbeitet. Sie erhalten neben einer mündlichen Antwort in der Regel zusätzlich eine schriftliche Stellungnahme der Abteilung Klinische Pharmakologie. Wir bitten Sie, unser Angebot zu nutzen!

Anfragen zur Leistungspflicht der GKV werden von Mitarbeitern, Ärzten und Apothekern in den Bezirksdirektionen Ihrer KVBW beantwortet.

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.

ARZNEI- UND HEILMITTEL-VEREINBARUNG 2007 IN BADEN-WÜRTTEMBERG

AVWG-Ablösevereinbarung/Leitsubstanzen

Mit einem Rundschreiben im Dezember 2006 haben wir Sie über die neue Arzneimittel-Vereinbarung für 2007 informiert. Mittlerweile sind viele Fragen zu dieser Thematik bei uns eingegangen. Mit folgendem Fragen-Antworten-Katalog möchten wir Ihnen eine Hilfestellung zum besseren Verständnis und zur konkreten Umsetzung der Ablösevereinbarung geben.

Was versteht man unter Bonus-Malus-Regelung?

Das Gesetz zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung – kurz AVWG – ist seit 1. Mai 2006 in Kraft. Darin hat der Gesetzgeber zur Kontrolle der Arzneimittelausgaben in der gesetzlichen Krankenversicherung eine Bonus-Malus-Regelung verankert. Hier ist vorgesehen, dass Ärzte für das Einhalten bestimmter Kriterien mit einem Bonus belohnt werden. Dies kann beim Patienten den Eindruck erwecken, der Arzt spart zu seinen Lasten. Ein automatischer Malus – ohne Prüfverfahren und Möglichkeit zur Stellungnahme ist im AVWG vorgesehen, wenn diese Kriterien nicht eingehalten werden.

Erfreulicherweise gelang es der KVBW eine Ablösevereinbarung zu treffen, die die beiden oben genannten Elemente nicht enthält.

Weshalb benötigt man eine Ablösevereinbarung?

Der Vorstand der KVBW und die Vertreterversammlung haben einstimmig die Bonus-Malus-Regelung abgelehnt. Da diese Regelung aber im Gesetz

festgeschrieben ist, hat der Vorstand die im Gesetz vorgesehene Möglichkeit genutzt und eine Vereinbarung mit den Krankenkassen abgeschlossen, die die Bonus-Malus-Regelung ablöst. Darüber hinaus haben wir erreicht, dass die Budgetüberschreitung aus dem Jahr 2005 (224 Millionen Euro) die ärztliche Gesamtvergütung nicht belastet. Ein Ziel des Vorstandes war es auch, die Krankenkassen mit ihren Versicherten in die Sparbemühungen einzubeziehen. Mit dem letzten Rundschreiben haben Sie entsprechende Patienteninformationen erhalten.

Fazit:

- Bonus-Malus-Verfahren im Sinne des Gesetzes wurde von der KVBW abgewendet.
- Budgetüberschreitungen aus 2005 belasten die Gesamtvergütung nicht.
- Steigerung des Ausgabenvolumens um 13,5 Prozent gegenüber dem vereinbarten Ausgabenvolumen von 2005.
- Krankenkassen werden durch gemeinsame Patienteninformationen in die Sparbemühungen einbezogen.

Was ist Ziel dieser Ablösevereinbarung?

Ziel dieser Vereinbarung ist, den Anteil der generisch verfügbaren Leitsubstanzen weiter zu erhöhen. Dafür wurden fünf Substanzgruppen ausgewählt bei denen bevorzugt preiswerte Generika zum Einsatz kommen sollen. Die Tabelle auf der Folgeseite gibt Ihnen einen Überblick über die Leitsubstanzen:

Tabelle Substanzgruppen/Leitsubstanzen

Wirkstoffgruppe	Leitsubstanz(en)	Basiswert* 2005: DDD-Anteil der Leit- substanz(en) an der Wirkstoffgruppe	Zielwert* 2007: DDD-Anteil der Leitsubstanz(en) an der Wirkstoffgruppe
ACE-Hemmer, langwirksam	Enalapril Ramipril	77,65 %	91,85 %
ACE-Hemmer, langwirksam plus Diuretikum	Enalapril Ramipril plus HCT	69,78 %	84,45 %
Protonenpumpen- inhibitoren (PPI)	Omeprazol	49,94 %	64,09 %
Calciumantagonisten, langwirksam	Amlodipin Nitrendipin	76,65 %	88,32 %
Statine	Simvastatin	69,35 %	90,97 %

* Daten: MDK Baden-Württemberg

Was versteht man unter „Leitsubstanz“?

Leitsubstanzen wurden definiert, um eine kosten- günstige sowie evidenzbasierte Therapie zu be- schreiben. Der Einsatz der Leitsubstanz sichert bei gegebener Indikation die Wirtschaftlichkeit der Verordnung. Zu beachten ist dabei: Bei den Gene- rikaanbietern einer Leitsubstanz bestehen immer noch erhebliche Preisunterschiede.

Sollte innerhalb des Jahres 2007 in einem Wirk- stoffbereich eine günstigere oder gleich teure Sub- stanz zur Verfügung stehen, werden wir mit den Krankenkassen in Verhandlungen treten, um auch diese Substanzen in die Ablösevereinbarung aufzu- nehmen (Beispiel Lisinopril).

Kann ich auch andere Arzneimittel als die Leitsubstanzen verordnen?

In keinem Fall muss die Leitsubstanz zu 100 Pro- zent verordnet werden. Es bleibt ein Spielraum für andere Substanzen. Bei der Verordnung der Leit- substanz und der dort zur Verfügung stehenden Generika tragen Sie dazu bei, dass unsere Einspar- ziele realisiert werden.

Welche Konsequenzen drohen, wenn die Zielwerte nicht erreicht werden?

- Wenn die Zielwerte (in Prozent) der fünf Wirk- stoffgruppen kollektiv erreicht werden, gibt es für den einzelnen Arzt hinsichtlich der verein- barten fünf Substanzgruppen keine Prüfung.
- Erreicht der einzelne Arzt diese Werte, erfolgt ebenfalls keine Prüfung.
- Wird das Arzneimittelbudget 2007 eingehalten, erfolgt eine Prüfung nur bei den Ärzten, die die Basiswerte von 2005 nicht erreicht haben.
- Werden mindestens 55 Prozent der geplanten Einsparungen kollektiv erzielt, werden nur die Ärzte geprüft, die in mindestens zwei Substanz- gruppen die Zielwerte nicht erreicht haben.
- Wenn einzelne Ärzte diese Werte nicht errei- chen, kann es zu Prüfungen kommen. Der Arzt kann im Prüfverfahren die Gründe für ein an- deres Ordnungsverhalten benennen.

Wie soll ich das konkret umsetzen?

Zur Gewährleistung einer qualitativen, bedarfsge- rechten und wirtschaftlichen Versorgung Ihrer Pati- enten reicht es in aller Regel aus, die Leitsubstanz – aber günstig – zu verordnen. Mit anderen Worten: Sie sollten insbesondere in den oben aufgeführten Arzneimittelgruppen Ihren Patienten bevorzugt die genannten Leitsubstanzen in einer möglichst preis- günstigen Verkaufsform (preisgünstiges Generikum) verordnen.

Welche Hilfestellung bekomme ich von der KVBW?

Als Ausgangswert bekommen Sie von der KVBW mitgeteilt, wie Sie bei Ihren Verordnungen in Bezug auf die für 2007 vereinbarten Zielwerte im ersten Halbjahr 2006 lagen. In der Zukunft erhalten Sie quartalsweise in der neuen Arzneimittel-Informa- tionsstatistik diesbezügliche Daten über Ihr Ver- ordnungsverhalten.

Warum sind in Baden-Württemberg – ab- weichend zur Bundesempfehlung – nur fünf Substanzgruppen vereinbart worden?

Es ist von der KVBW und den Krankenkassen ein Zielvolumen vereinbart, was durch Einsparungen bei diesen fünf Substanzgruppen erreicht wird.

Wie kommt es zu den Basiswerten?

Die angegebenen Basiswerte geben den Verord- nungsanteil der Leitsubstanz im Jahr 2005 wieder. Die Daten wurden vom MDK errechnet und zur Verfügung gestellt.

Ist die Mehrwertsteuer-Erhöhung in die Preise eingerechnet worden?

In der Rahmenempfehlung KBV/GKV-Spitzenver- bände für 2007 wurde eine Steigerung der Arz- neimittelausgaben von 6,1 Prozent angenommen. Hierbei ist die Mehrwertsteuer-Erhöhung einge- rechnet.

Wie soll mit Krankenhaus-Entlassmedi- kationen umgegangen werden?

Krankenhaus-Entlassmedikationen sind als Empfeh- lungen zu betrachten, die der weiterbehandelnde Arzt kritisch zu prüfen hat. Im Krankenhaus wird mit den dort preisgünstigen Originalpräparaten be- handelt, im ambulanten Bereich muss mit den dort preisgünstigen Generika weiter behandelt werden.

Muss ich die Patienten dokumentieren, bei denen ich nicht mit Leitsubstanzen be- handle?

Dass eine Dokumentation Sinn macht, ergibt sich im Falle einer Prüfung, weil dem Arzt nur dann ent- lastende Argumentationen zur Verfügung stehen.

Wenn die Richtgröße eingehalten wird, gibt es trotzdem Prüfungen hinsichtlich der Ver- ordnungen von Leitsubstanzen?

Die Ablösevereinbarung ist völlig unabhängig von der Richtgrößenprüfung. Wer also die Richtgröße einhält, kann trotzdem nach der Ablösevereinba- rung geprüft werden. Wir werden uns aber dafür einsetzen, dass Ärzte, die die Richtgröße einhalten, nicht nach AVWG-Ablösevereinbarung geprüft werden.

Arzneimittel-Richtgrößen

Die Arzneimittel-Richtgrößen wurden auf der Basis der realen Ausgaben (2. Quartal 2005 bis 1. Quartal 2006) der jeweiligen Fachgruppe in ganz Baden-Württemberg gebildet. Diese Werte wurden um 3,6 Prozent für postulierte Einsparreserven gekürzt, erhöht um 6,1 Prozent für 2007 entsprechend der Rahmenempfehlung und gekürzt um 10 Prozent

(entsprechend dem Vorgehen in der Vergangenheit) da eine Prüfung erst bei 15 beziehungsweise 25 Prozent stattfindet.

Sprechstundenbedarf ist in den Richtgrößen nicht enthalten. Es handelt sich um einen Eurobetrag, der pro Fall und Quartal zur Verfügung steht.

Arzneimittel – Richtgrößenwerte KVBW für das Jahr 2007 (Euro)

Bezeichnung der Richtgrößenarztgruppe	M/F	R
FA Augenheilkunde	5,74	14,08
FA Chirurgie	6,71	12,83
FA Frauenheilkunde und Geburtshilfe	14,05	40,54
FA Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	11,20	5,73
FA Haut- und Geschlechtskrankheiten	19,19	19,82
FA Innere Medizin, fachärztlich tätig, ohne SP	87,89	122,99
FA Innere Medizin, fachärztlich tätig, mit SP Kardiologie	17,52	25,48
FA Innere Medizin mit SP Pneumologie und FA für Lungenheilkunde	59,57	78,68
FA Kinderheilkunde (hausärztlich und fachärztlich Tätige)	26,80	26,80
FA Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie	37,26	37,26
FA Orthopädie	6,57	14,15
FA Urologie	24,37	69,20
an der hausärztlichen Versorgung teilnehmende FA Allgemeinmedizin, praktische Ärzte, Ärzte und FA Innere Medizin	44,31	143,92

FA = Fachgebietsbezeichnung laut Zulassung; SP = Schwerpunkt; M = Mitglieder; F = Familienversicherte; R = Rentner

Warum gibt es für manche Fachgruppen keine Richtgrößen?

Für manche Fachgruppen wurden keine Richtgrößen vereinbart, weil diese zu inhomogen sind, zum Beispiel gibt es innerhalb der Fachgruppe der Psychiater/ Nervenärzte/Neurologen oder Anästhesisten große Unterschiede hinsichtlich der Patientenstruktur beziehungsweise der Tätigkeit.

Was wird bei Richtgrößenprüfungen vorab berücksichtigt?

„Spezialarzneimittel“ der Anlage 2 und 3 der Richtgrößenvereinbarung werden vor einer Prüfung aus dem Volumen herausgerechnet. Sie können aber durchaus Gegenstand einer Prüfung sein, beispielsweise wenn außerhalb der Indikation oder in unwirtschaftlichen Mengen verordnet wurde. Wird die Richtgröße nach Berücksichtigung der Anlagen 2 und 3 weiterhin um mehr als 15 Prozent überschritten, erfolgt eine Prüfung. Im Rahmen des Prüfverfahrens kann der Arzt weitere Praxisbesonderheiten geltend machen. Ein Regress erfolgt bei einer nicht begründbaren Überschreitung von mehr als 25 Prozent.

Informationen zum Ablauf von Prüfverfahren und Ratschläge zur Vorgehensweise entnehmen Sie bitte der Broschüre „Wegweiser Wirtschaftlichkeitsprüfung“, die Ihnen im September 2006 zugesandt wurde. Im Internet unter: www.kvbawue.de unter → Für Mitglieder → Publikationen → Broschüren.

Wie werden die Fachgruppen ohne Richtgrößen geprüft?

Die Fachgruppen ohne Richtgrößen werden nach Durchschnitt oder im Rahmen der Zufälligkeitprüfung geprüft. Gegebenenfalls findet auch eine Prüfung nach der AVWG-Ablösevereinbarung statt.

Werden die Leitsubstanzen bei der Richtgrößenprüfung herausgerechnet?

Eine Herausrechnung dieser Substanzen bei der Richtgrößenprüfung wurde nicht vereinbart. Selbstverständlich wird aber ein Prüfergebnis aus der Ablösevereinbarung nach AVWG bei einer Richtgrößenprüfung berücksichtigt.

Heilmittel-Richtgrößen

Die neuen Heilmittel-Richtgrößen stellen das arithmetische Mittel der bestehenden Richtgrößen aus den vier Bezirksdirektionen erhöht um 3,25 Pro-

zent dar. Für hausärztliche Internisten werden die bei Allgemeinärzten ermittelten Richtgrößen angewendet.

Heilmittel – Richtgrößenwerte KVBW Jahr 2007 (Euro)

Richtgrößengruppe	M/F	R
FA Chirurgie	17,88	23,27
FA Kinderheilkunde (hausärztlich tätig)	16,82	16,82
FA Nervenheilkunde	8,28	18,63
FA Neurologie	9,01	19,70
FA Orthopädie	42,72	45,51
FA Physikalische und Rehabilitative Medizin	72,69	77,88
FA Allgemeinmedizin, Praktische Ärzte, Ärzte und hausärztlich tätige FA Innere Medizin	10,91	26,26

FA = Fachgebietsbezeichnung laut Zulassung; M = Mitglieder; F = Familienversicherte; R = Rentner

Wurden für Heilmittel auch Praxisbesonderheiten vereinbart?

Leider konnten mit den Krankenkassen keine Vereinbarung über Praxisbesonderheiten vereinbart werden, obwohl gerade dieser Punkt häufig Grund für politischen Protest und Anfragen des Aufsichtsministeriums war.

WIRTSCHAFTLICHE VERORDNUNGSWEISE MIT LEITSUBSTANZEN

ACE-Hemmer (langwirksam)

Wirkstoffe und Handelspräparate (Beispiele)

Enalapril (Enalapril-Generika, Xanef®)
 Ramipril (Ramipril-Generika, Delix®)
 Lisinopril (Lisinopril-Generika, Acerbon®, Coric®)
 Quinapril (Quinapril-Generika, Accupro®)
 Fosinopril (Fosinopril-Generika, Dynacil®, Fosinorm®)
 Benazepril (Benazepril-Generika, Cibacen®)
 Spirapril (Quadropril®)
 Perindopril (Coversum®)
 Imidapril (Tanatril®)
 Tradolapril (Udrik®)
 Cilazapril (Dynorm®)

In Baden-Württemberg wurden als Leitsubstanzen Enalapril und Ramipril sowie Enalapril und Ramipril in Kombination mit Diuretika vereinbart.

Wirkungsweise

ACE-Hemmer sind Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Das Renin-Angiotensin-System ist von zentraler Bedeutung für die Regulation des Blutdrucks. ACE-Hemmer gehören zu den Mitteln der Wahl zur Behandlung fast aller Formen der Hypertonie. Spezielle Indikationen für ACE-Hemmer sind daneben Herzinsuffizienz und die diabetische Nephropathie [2, 5]. In Kombination mit Diuretika sind sie auch bei schweren Hochdruckformen wirksam [3].

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen liegen vor allem in der Pharmakokinetik. Die Plasmahalbwertszeiten liegen bei Enalapril zum Beispiel bei 11, bei Ramipril bei 13 bis 17 Stunden, so dass eine ein- bis zweimal tägliche Gabe in der Regel ausreichend ist.

Die Verstoffwechslung ist bei den ACE-Hemmern vergleichbar, nur Lisinopril wird ausschließlich über die Niere ausgeschieden [1].

Zugelassene Indikationen und Dosierungen

Die meisten ACE-Hemmer sind zur Behandlung des Essentiellen Hypertonie, Herzinsuffizienz und bei der nicht diabetischen glomerulären Nephropathie zugelassen.

Weitere Informationen bitten wir der Fachinformation in der jeweils gültigen Fassung zu entnehmen. Der Zulassungsstatus der einzelnen Generika differiert. Bitte beachten! [4]

Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Während die antihypertensive Wirkung für alle Substanzen belegt ist, liegen Endpunktstudien immer nur für einzelne Vertreter der ACE-Hemmer, wie zum Beispiel Captopril, Enalapril, Ramipril oder Lisinopril vor [3]. Für Ramipril wurde in der HOPE-Studie gezeigt, dass es bei Hochrisikopatienten die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität signifikant senken kann [2]. Seit Anfang 2004 ist Ramipril generisch verfügbar und bezogen auf den mittleren Apothekenverkaufspreis je DDD seitdem der preisgünstigste ACE-Hemmer [5].

Nebenwirkungen/Interaktionen

Durch Blockade des Konversionsenzyms wird unter anderem der Abbau von Bradykinin gehemmt. Erhöhte Bradykininkonzentrationen werden auch für die UAW wie Husten verantwortlich gemacht. In 10 bis 20 Prozent der Fälle kann diese herabgesetzte Hustenreizschwelle zum Absetzen zwingen.

Häufige und unter Umständen tödliche Nebenwirkung ist die Hyperkaliämie bei Niereninsuffizienz und/oder bei gleichzeitiger Gabe von kaliumsparenden Diuretika. Bedrohlich können Angioödeme im Mund- und Rachenraum sein. Außerdem wurden gastrointestinale Störungen, Hautreaktionen sowie Herabsetzung der Geschmacksempfindung beobachtet [3].

Kostenvergleich nach DDD

Präparat	Wirkstoff	DDD (oral)/d	Quartalskosten (Euro)
Enalapril Generika Xanef®	Enalapril	10 mg	ab 15,23 22,90
Ramipril Generika Vesdil®	Ramipril	2,5 mg	ab 12,11 17,78
Lisinopril Generika Acerbon® Coric®	Lisinopril	10 mg	ab 14,79 22,91 21,99
Benazepril Generika Cibacen®	Benazepril	7,5 mg*	ab 16,41 23,49
Quinapril Generika Accupro®	Quinalapril	15 mg**	ab 18,48 28,26
Fosinopril Generika Dynacil®, Fosinorm®	Fosinopril	15 mg**	ab 17,78 26,87
Coversum®	Perindopril	4 mg	60,08
Quadropril®	Spirapril	6 mg	28,25
Dynorm®	Cilazapril	2,5 mg	28,81
Udrik®	Trandolapril	2 mg	25,36

* 10 mg, da keine 7,5 mg – Zubereitung im Handel

** 20 mg, da keine 15 mg – Zubereitung im Handel

Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe 15. Januar 2007. Der Preisberechnung liegt die jeweils größte verordnungsfähige Packung (N3) zugrunde. Die Quartalskosten beziehen sich auf 90 Tage.

DIMDI. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2007.

Kostenvergleich für die antihypertensive Therapie nach der Fachinformation

Die Dosierungen aus der amtlichen Tabelle können im Einzelfall von den üblichen Erhaltungsdosen der Fachinformationen abweichen. Für den direkten Vergleich der Kosten in der ärztlichen Praxis wurden die Kosten für die antihypertensive Therapie gemäß den Dosierungsangaben der Fachinformationen ermittelt.

Monopräparate

Präparat	Wirkstoff	Dosierung*	Quartalskosten (Euro)
Enalapril Generika Xanef®	Enalapril	20 mg	ab 17,57 29,60
Ramipril Generika Vesdil®	Ramipril	2,5 mg/5 mg	ab 12,11 / 13,83 17,78 / 21,41
Lisinopril Generika Acerbon® Coric®	Lisinopril	20 mg	ab 17,85 29,12 28,26
Benazepril Generika Cibacen®	Benazepril	10 mg/20 mg	ab 16,41 / ab 19,66 23,49 / 29,86
Quinapril Generika Accupro®	Quinalapril	10 mg/20 mg	ab 15,34 / ab 18,48 21,99 / 28,26
Fosinopril Generika Dynacil®, Fosinorm®	Fosinopril	10 mg	ab 14,87 21,04
Coversum®	Perindopril	4 mg	60,08
Tanatril®	Imidapril	10 mg	22,90
Quadropril®	Spirapril	6 mg	28,25
Dynorm®	Cilazapril	2,5 mg	28,81
Udrik®	Trandolapril	2 mg	25,36

* übliche Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation

Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe 15. Januar 2007. Der Preisberechnung liegt die jeweils größte verordnungsfähige Packung (N3) zugrunde. Die Quartalskosten beziehen sich auf 90 Tage.

Diuretika-Kombinationen

Präparat	Wirkstoff	Dosierung*	Quartalskosten (Euro)
Enalapril-HCT Generika Renacor [®] , Pres Plus [®]	Enalapril + HTC	10 mg + 25 mg	ab 27,30 45,74
Enalapril-HCT Generika	Enalapril + HTC	20 mg + 6 mg	ab 41,99 sehr teuer!
Ramipril-HCT Generika Delix plus [®] Vesdil plus [®]	Ramipril + HTC	2,5 mg + 12,5 mg	ab 25,82 42,60 43,52
Lisinopril-HCT Generika Acercomp mite [®] , Coric plus mite [®]	Lisinopril + HTC	10 mg + 12,5 mg	ab 26,62 42,78
Benazepril-HCT Generika Cibadrex [®]	Benazapril + HTC	10 mg + 12,5 mg	ab 29,46 46,32
Quinapril-HCT Generika Accuzide [®]	Quinalapril + HTC	10 mg + 12,5 mg	ab 26,45
		20 mg + 12,5 mg	ab 28,23
		20 mg + 25 mg	ab 29,27
		10 mg + 12,5 mg	41,03
		20 mg + 12,5 mg	44,24
Fosinopril-HCT Generika Fosinorm comp [®] , Dynacil comp [®]	Fosinopril + HTC	20 mg + 12,5 mg	ab 64,16 77,73
Coversum Combi [®]	Perindopril + Indapamid	4 mg + 1,25 mg Indapamid	85,32
Dynorm plus [®]	Cilazapril + HTC	5 mg + 12,5 mg HTC	46,09

* übliche Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation

Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe 15. Januar 2007. Der Preisberechnung liegt die jeweils größte verordnungsfähige Packung (N3) zugrunde. Die Quartalskosten beziehen sich auf 90 Tage.

Fazit:

- In der Wirkstoffgruppe der langwirksamen ACE-Hemmer wurden als Leitsubstanzen in Baden-Württemberg die Wirkstoffe Enalapril und Ramipril sowie Enalapril und Ramipril in Kombination mit Diuretika vereinbart.
- Lisinopril-Generika sind in der Dosierung von 10 mg nicht teurer als Enalapril Generika (10 mg). Die KVBW ist dabei, mit den Krankenkassen hierzu eine Einigung zu erzielen. Nach den gesetzlichen Vorgaben ist jedoch nur ein Ausgleich von Mehrkosten gefordert, wenn keine Mehrkosten entstehen, kommt es zu keiner Haftung.
- Die Kosten der übrigen ACE-Hemmer liegen teilweise bis zu viermal höher.

Literatur:

- [1] *Arzneiverordnung in der Praxis, Ausgabe 4/2000-4/2001, S. 13*
- [2] *Therapieempfehlungen der AkdÄ, Arterielle Hypertonie, 2. Auflage 2004*
- [3] *Arzneiverordnungen, 21. Auflage S. 668*
- [4] *Fachinformation www.fachinfo.de*
- [5] *Arzneimittel-Atlas 2006*
- [6] *Arzneiverordnungsreport 2006*

Protonenpumpenhemmer

In Baden-Württemberg wurde als Leitsubstanz Omeprazol vereinbart.

Das größte Einsparvolumen ist bei den Protonenpumpenhemmern (PPI) gegeben. Wir hatten Ihnen bereits im Heft Verordnungsforum 3 einen ausführ-

lichen Artikel zu den Protonenpumpenhemmern zusammengestellt. Die folgende Tabelle (Seite 18) gibt Ihnen einen Überblick über die verschiedenen Indikationen der PPI, die Wirkstoffe und die daraus resultierenden Quartalskosten.

Fazit:

- Alle PPI sind bezüglich ihrer säureblockierenden Wirkung, der Effizienz der Behandlung bei den wichtigsten Indikationen und in ihrem Nebenwirkungsspektrum gleichwertig.
- Bitte überprüfen Sie bei allen aus stationärer Behandlung entlassenen Patienten, ob eine Indikation zur Weiterführung der Behandlung mit PPI vorliegt.
- Omeprazol 20 mg ist für die meisten Indikationen zugelassen, Omeprazol 20 mg Generika sind in den meisten Indikationen die preisgünstigsten Verordnungen.
- Bitte überprüfen Sie auch Dauertherapien und Dosierungen.

Kostenvergleich

Indikationen	Wirkstoff					Quartalskosten (Euro)				
	E	L	O	P	R	E	L	O	P	R
Ulcus ventriculi		30 mg	20 mg 40 mg	40 mg	20 mg		83,70	58,90 99,00	115,60	109,47
Ulcus duodeni, Therapie		30 mg	20 mg 40 mg	40 mg	20 mg		83,70	58,90 99,00	115,60	109,47
Ulcus duodeni, Rezidivprophylaxe	20 mg	15 mg	10 mg			80,49	55,80	48,40		
NSAR-Ulcus, Therapie	20 mg	30 mg	20 mg			80,49	83,70	58,90		
NSAR-Ulcus, Rezidivprophylaxe	20 mg*	15 mg	20 mg	20 mg*		80,49	55,80	58,90	78,37	
Ösophagitis, Therapie		15 mg	20 mg	20 mg	10 mg		55,80	58,90	78,37	76,67
	40 mg	30 mg	40 mg	40 mg	20 mg	116,13	83,70	99,00	115,60	109,47
Ösophagitis, Rezidivprophylaxe	20 mg	15 mg	10 mg	20 mg	10 mg	80,49	55,80	48,40	78,37	76,67
		30 mg	20 mg		20 mg		83,70	58,90		109,47
Symptomatische gastro-ösophage Refluxkrankheit; Therapie	20 mg		10 mg 20 mg	20 mg	10 mg	80,49		48,40 58,90	78,37	76,67
Zollinger-Ellison-Syndrom	80 mg**	60 mg**	60 mg**	80 mg**	60 mg**	232,26	167,40	157,73	231,20	328,41

E = Esomeprazol; L = Lansoprazol***; O = Omeprazol***; P = Pantoprazol***; R = Rabeprazol

* Zulassung für Prävention des NSAR-Ulcus

** Anfangsdosis

*** Zulassungsstatus der einzelnen Generika differiert: Bitte beachten!

Weitere Informationen bitten wir der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen.

Quelle: www.fachinfo.de

Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe online 15. Januar 2007. Der Preisberechnung liegt jeweils die größte verordnungsfähige Packung (N3) zugrunde. Die Quartalskosten beziehen sich auf 90 Tage.

Calciumantagonisten – Dihydropyridine (langwirksam)

Wirkstoffe und Handelspräparate (Beispiele)

Nitrendipin (Nitrendipin-Generika, Bayotensin®)
 Amlodipin (Amlodipin-Generika, Norvasc®)
 Felodipin (Felodipin-Generika; Modip®)
 Lercanidipin (Carmen®, Corifeo®)
 Nilvadipin (Escor®, Nivadil®)
 Nisoldipin (Baymycard®)
 Lacidipin (Motens®)

In Baden-Württemberg wurden als Leitsubstanzen Nitrendipin und Amlodipin vereinbart.

Zugelassene Indikation [1]

Klassische Indikation der Dihydropyridine sind unter anderem die essenzielle arterielle Hypertonie und die chronisch stabile Angina pectoris.

Detaillierte Informationen bitten wir der Fachinformation in der jeweils gültigen Fassung zu entnehmen.

Wirkungsweise

Dihydropyridine wirken über ihre gefäßerweiternde, nachlastsenkende Wirkung antianginös und antihypertensiv. Wegen der Reflaxtachykardie können sie gut mit Betablockern kombiniert werden [2, 4]. Die langwirkenden Dihydropyridine, insbesondere Amlodipin, Felodipin und Lercanidipin, haben neben der längeren Wirkdauer einen relativ langsamen Wirkungseintritt und verursachen damit nur eine geringe oder keine reflektorsche Tachykardie. Amlodipin und Felodipin können im Gegensatz zu

anderen Calciumantagonisten auch bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion eingesetzt werden, weil sie in klinischen Studien keinen negativen Einfluss auf die Prognose hatten. Nitrendipin war in der placebo-kontrollierten Syst-Eur-Studie bei älteren Hypertonikern mit einer Senkung der Schlaganfallshäufigkeit assoziiert, allerdings ohne Senkung der Gesamtletalität [2, 3, 4].

In ALLHAT beeinflusst Amlodipin bei Hypertoniepatienten mit mindestens einem weiteren Risikofaktor im Vergleich zu Lisinopril und Chlorthalidon gleich häufig tödliche koronare Ereignisse und nicht tödliche Myokardinfarkte [6].

Nebenwirkungsprofil

Als Nebenwirkungen, die vor allem auf der Vasodilatation beruhen, kann es zu unerwünschtem Blutdruckabfall, reflektorischer Herzfrequenzsteigerung, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, gastrointestinalen Störungen, Hautrötungen und Knöchelödemen kommen [3].

Als sehr häufige Nebenwirkung finden sich bei Amlodipin Knöchelödeme in einer Häufung von mehr als 10 Prozent, die bei Nitrendipin und Lercanidipin deutlich seltener auftreten [1, 7].

Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise [2]

Einsparungen lassen sich durch die Umstellung von Felodipin, Lercanidipin, Nilvadipin, Isradipin und weiteren langwirkenden Dihydropyridine auf Nitrendipin oder Amlodipin erzielen.

Kostenvergleich

Präparat	Wirkstoff	DDD (oral)/d	Quartalskosten (Euro)
Nitrendipin Generika	Nitrendipin	20 mg	ab 13,40
Amlodipin Generika Norvasc®	Amlodipin	5 mg	ab 14,08 19,27 (Festbetrag)
Carmen® Corifeo®	Lercanidipin	10 mg	ab 21,24 ab 21,24
Felodipin Generika Modip®	Felodipin	5 mg	ab 33,66 44,34 (Festbetrag)
Escor®, Nivadil®	Nilvadipin	8 mg	ab 44,41 ab 44,40
Baymycard®	Nisoldipin	20 mg 1x1 Manteltablette	ab 54,55
		10 mg 2x1 Filmtablette	ab 43,11

Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe 15. Januar 2007. Der Preisberechnung liegt die jeweils größte verordnungsfähige Packung (N3) zugrunde. Die Quartalskosten beziehen sich auf 90 Tage.
DIMDI. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2007.

Fazit:

- Zusammengefasst haben die neueren Daten Zweifel an der Wirksamkeit und Sicherheit langwirkender Calciumantagonisten bei Hypertonie ausgeräumt [2].
- Leitsubstanzen sind gemäß der Vereinbarung der KV Baden-Württemberg mit den Krankenkassen Nitrendipin oder Amlodipin.
- Einsparungen lassen sich mit Generika erzielen.
- Bei Vorliegen von Knöchelödemen oder anderen nicht tolerierbaren Nebenwirkungen kann eine andere Substanz verordnet werden (zum Beispiel Lercanidipin), da in der Gruppe der langwirksamen Calciumantagonisten gemäß der Vereinbarung bis zu zwölf Prozent andere Calciumantagonisten verordnet werden können.
- Eine Umstellung von Verapamil oder Diltiazem auf die Leitsubstanzen ist nicht erforderlich, da gemäß der Vereinbarung nur Calciumantagonisten aus der Gruppe der Dihydropyridine betroffen sind.

Literatur:

- [1] Fachinformation
 [2] U Schwabe, D Paffrath; Arzneiverordnungsreport (2006), Seite 541
 [3] Mutschler Arzneimittelwirkungen, Auflage (2001) 573
 [4] Arzneiverordnungen; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. 21. Auflage
 [5] arznei-telegramm (2001) 32;2
 [6] JAMA (2002) 288:2981-2997
 [7] Krankenhauspharmazie (2003) 24:405-409

CSE-Hemmer (HMG-CoA-Reduktasehemmer, Statine)

Wirkstoffe und Handelspräparate (Beispiele)

Simvastatin (Simvastatin-Generika, Zocor® MSD)
 Lovastatin (Lovastatin-Generika, Mevinacor®)
 Pravastatin (Pravastatin-Generika, Pravasin®,
 Mevalotin®)
 Fluvastatin (Fluvastatin-Generika, Locol®,
 Cranoc®)
 Atorvastatin (Sortis®)

In Baden-Württemberg wurde als Leitsubstanz Simvastatin vereinbart.

Indikationen [1]

Zur Senkung erhöhter Cholesterin und Triglyceridspiegel, wenn Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung bringen.

Zur weiteren Differenzierung zugelassener Indikationen wird auf die Fachinformation in der jeweils gültigen Fassung (www.fachinfo.de) verwiesen.

Wirkungsweise [2, 3, 15]

Statine senken LDL und Gesamtcholesterol durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase. Inwieweit weitere Effekte auf Endothelfunktion, Fibrinogen, Thrombozyten und entzündliche Prozesse in artherosklerotischen Plaques auch für die Senkung der Mortalität beziehungsweise Infarkthäufigkeit maßgeblich sind, wird derzeit noch diskutiert.

Nebenwirkungsprofil [1, 2, 17]

Wesentliche, potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen sind Leberschäden und Myopathien. Lebensbedrohliche Leberschäden sind in Einzelfällen beobachtet worden.

Häufig kommt es unter Monotherapie zu einem Anstieg der Creatin-Kinase-Werte. Die seltenen Rhabdomyolysen werden als Klasseneffekt angesehen. Die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Hemmstoffen (Immunsuppressiva, Azol-Antimykotika, Makrolidantibiotika, Fibrate) erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Myopathie.

In der ABDA-Datenbank und der Fachinformation sind bei Pravastatin seltener Interaktionen aufgeführt als bei Simvastatin, da Pravastatin nicht über CYP 3A4 verstoffwechselt wird. Bei einer Kombinationstherapie zum Beispiel mit Verapamil, Itraconazol oder Proteaseinhibitoren kann eine Verordnung von Pravastatin erfolgen; sie sollte jedoch gut dokumentiert werden.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Behandlungsnotwendigkeit bei Patienten mit homo- oder heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ist unstrittig [14].

Im Übrigen zeichnet sich im Hinblick auf die Studienergebnisse der letzten Jahre [5, 6, 7, 8, 9] eine veränderte Strategie bei der Therapieentscheidung ab:

Im Vordergrund steht nicht mehr die Höhe des Cholesterinausgangswerts, sondern das Risikoprofil des Patienten.

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wählte für die neuesten Therapieempfehlungen zur koronaren Herzkrankheit, Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen (Neuaufgabe in 2004) den PROCAM-Score aufgrund der differenzierten Darstellung der einzelnen Faktoren. Zudem stammen die PROCAM-Daten aus Deutschland.

Berechnung des persönlichen Risikos

Mit dem PROCAM-Score kann das persönliche Risiko eines Patienten, in den nächsten zehn Jahren ein koronares Ereignis zu erleiden, berechnet werden (www.chd.taskforce.com). Die bisherigen Daten unterstützen dabei nur die Berechnung im Alter von 35 bis 65 Jahre. Für acht Risikofaktoren werden Punkte ermittelt, die in ihrer Summe das persönliche Risiko in Prozent der nächsten zehn Jahre wiedergeben:

- Lebensalter
- Triglyceride
- LDL-Cholesterin
- HDL-Cholesterin
- systolischer Blutdruck
- Rauchen
- Diabetes
- positive Familienanamnese.

Das Risiko von 20 Prozent innerhalb von zehn Jahren ein Ereignis zu erleiden, wird als hohes zu behandelndes Risiko angesehen (siehe auch Beschluss des GBA vom 18. Januar 2007 zu den Arzneimittelrichtlinien www.g-ba.de).

Bei nicht diabetischen Frauen reduziert sich das Risiko auf ein Viertel.

Für Männer und Frauen ist bei bereits bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen oder Hochdruckfolgen das Risiko größer 20 Prozent.

Manifeste arteriosklerotische Erkrankungen (KHK, pAVK, Insult) und Typ 2-Diabetes gelten unabhängig vom Cholesterinwert als hoher Risikofaktor für Infarkt und plötzlichen Herztod.

PROCAM Score für einzelne Risikofaktoren

Die Abbildung 1 gibt an, welche Punktzahl jedem einzelnen Risikofaktor zugeordnet wird. Alle angegebenen Parameter müssen bekannt sein! Um die Gesamtzahl zu ermitteln, addieren Sie einfach die Punktzahlen für die einzelnen Risikofaktoren. Das mit der jeweiligen Gesamtpunktzahl verbundene Risiko können Sie in Abbildung 2 ablesen.

Abbildung 1

LDL-Cholesterin (mg/d)		HDL-Cholesterin (mg/d)		Nüchternblutzucker (mg/d)	
≤ 100	0	≤ 35	11	< 120	0
101-105	1	36-37	10	≥ 120	3
106-110	2	38-39	9		
111-115	3	40-41	8	Diabetes	
116-120	4	42-43	7	Nein	0
121-125	5	44-45	6	Ja	4
126-130	6	46-47	5		
131-135	7	48-49	4	Alter (Jahre)	
136-140	8	50-51	3	35 bis 65	Alter –35
141-145	9	52-53	2		
146-150	10	54-55	1	Zigarettenrauchen	
151-155	11	> 55	0	Nie	0
156-160	12	Triglyzeride (mg/d)		Früher	2
161-165	13	≤ 100	0	Zur Zeit	9
166-170	14	100-149	2		
171-175	15	150-199	3	Blutdrucksenkendes Mittel	
176-180	16	150-199	3	Nein	0
181-185	17	> 200	4	Ja	2
186-190	18	Systolischer Blutdruck (mmHg)			
191-195	19	≤ 110	0	Familiäre Belastung	
196-200	20	100-119	1	Nein	0
> 200	21	120-129	2	Ja	5
		130-139	3		
		140-149	4		
		150-159	5		
		> 160	6		

PROCAM Score – Zuordnung des Herzinfarkttrisikos zur Punktzahl

Wenn Sie die Gesamtpunktzahl ermittelt haben, können Sie in Abbildung 2 ablesen, wie hoch das

Risiko ist, innerhalb von zehn Jahren einen Herzinfarkt zu erleiden oder an einer koronaren Herzkrankheit zu versterben.

Abbildung 2

Anzahl der Punkte	Herzinfarkt- risiko (%) in 10 Jahren	Anzahl der Punkte	Herzinfarkt- risiko (%) in 10 Jahren	Anzahl der Punkte	Herzinfarkt- risiko (%) in 10 Jahren
≤ 8	0,1	34	2,9	55	18,3
9-11	0,2	35	3,2	56	19,0
12-13	0,3	36	3,5	57	21,3
14-16	0,4	37	3,8	58	23,6
17	0,5	38	4,1	59	25,4
18	0,6	39	4,5	60	27,8
19	0,7	40	4,7	61	30,1
20	0,8	41	5,2	62	32,0
21	0,9	42	5,6	63	34,0
22	1,0	43	6,0	64	36,0
23	1,1	44	6,9	65	38,0
24	1,2	45	7,3	66	41,0
25	1,3	46	8,2	67	43,0
26	1,4	47	9,1	68	45,0
27	1,5	48	10,1	69	48,0
28	1,7	49	10,9	70	51,0
29	1,9	50	12,0	71	54,0
30	2,1	51	12,8	72	57,0
31	2,2	52	13,4	≥ 73	≥ 60
32	2,4	53	14,3		
33	2,6	54	16,7		

Ab wann sollte therapiert werden?

Aufgrund nationaler und internationaler Empfehlungen wird ein Risiko von über 20 Prozent in den folgenden zehn Jahren ein koronares Ereignis zu erleiden als hohes Risiko definiert. Diese Patienten sollten einer Pharmakotherapie zugeführt werden.

Isolierte erhöhte Einzelwerte sind keine Indikation für eine Pharmakotherapie.

Die Punktwerte der einzelnen Risikofaktoren verdeutlichen, welchen Einfluss zum Beispiel das Rauchen oder LDL-Cholesterin auf das persönli-

che Risikoprofil haben. Bei einer Pharmakotherapie und der Verbesserung einzelner Laborwerte kann jedoch das Risiko nicht einfach zurückgerechnet werden. Nur aufgrund von Interventionsstudien kann der Nutzen einzelner Therapien gezeigt werden.

Lebensstil, Übergewicht und Rauchen

Lebensstiländerungen, Änderungen im Essverhalten und der körperlichen Aktivität tragen sicher zur Reduktion eines kardiovaskulären Risikos bei und können bei Patienten mit einem geringen Risiko als alleinige Maßnahme ausreichen. In einem Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen empfiehlt die Deutsche Kardiologische Gesellschaft eine kaloriengerechte, ballaststoffreiche und fettarme Kost, den Body Mass Index unter 25 zu halten und eine mäßige körperliche Aktivität von vier bis fünfmal wöchentlich über 30 bis 45 Minuten. Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass der Verlauf einer koronaren Erkrankung durch Diät günstig beeinflusst werden kann. In der bekanntesten Studie, der Lyon-Diet-Heart-Study [4], wurde gezeigt, dass unter mediterraner Diät signifikant seltener tödliche oder nicht tödliche Reinfarkte innerhalb eines Jahres (14 versus 44, NNT pro Jahr: 26) auftraten.

Nach Angaben der American Cancer Society reduziert sich das kardiovaskuläre Risiko ein Jahr nach der letzten Zigarette auf circa 50 Prozent, nach 15 Jahren entspricht das Risiko wieder dem eines Nichtraucherers. Das Lungenkrebsrisiko eines ehemaligen Rauchers entspricht zehn Jahre nach dem Aufhören dem eines Nichtraucherers.

Zielwerte LDL

Für die medikamentöse Behandlung des Blutfettstoffwechsels können unterschiedliche Arzneistoffgruppen eingesetzt werden. Als bester prädiktiver Wert für das kardiovaskuläre Risiko wird das LDL-Cholesterin (LDL-C) angesehen, jedoch ist noch nicht abschließend geklärt, ob ein hoher Ausgangs-

wert, die prozentuale LDL-C-Senkung oder ein Zielwert für eine erfolgreiche Behandlung, die zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt, ausschlaggebend ist. Mit Spannung wird hierzu die neue Therapieempfehlung der AkdÄ zu Fettstoffwechselstörungen erwartet, die demnächst aktualisiert werden soll [18].

Die Mortalität konnte auch durch eine aggressive Lipidsenkung mittels Atorvastatin nicht gesenkt werden [19].

Ezetimib

Die Krankenkassen weisen auf wachsende Verordnungszahlen von Ezetimib hin. Der Einsatz des Cholesterinresorptionshemmers Ezetimib ist nur im Einzelfall gerechtfertigt, wenn eine bewiesene Statinunverträglichkeit vorliegt und andere Therapiemaßnahmen nicht zum Erfolg führen. Im Gegensatz zu den gut geprüften Statinen liegen für diesen Stoff weder ein nachgewiesener Überlebensvorteil, noch Daten zur Langzeitsicherheit vor [16].

Die AkdÄ berichtet im April 2004 über fünfzehn UAW-Meldungen über Myopathien, die mit und ohne CK-Werte-Erhöhungen im Zusammenhang mit Ezetrol vorliegen (Verdachtsfälle). In zehn dieser Fälle handelt es sich um die kombinierte Gabe von Ezetrol mit einem Statin. Deshalb ist diese Therapie nur im Ausnahmefall und unter engmaschiger Kontrolle zu empfehlen. Als first-line-Therapie gelten weiterhin Statine, als Leitsubstanz Simvastatin. Dies bedeutet, dass auch aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten zuerst eine Statintherapie in ausreichender Dosierung erfolgt sein muss, bevor eine Verordnung von Ezetimib zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erfolgen kann.

Kostenvergleich

Präparat	Wirkstoff	DDD	Dosierung	Quartalskosten (Euro)
Simvastatin Generika Zocor MSD®	Simvastatin	15 mg	1 x 1 / Tag*	ab 26,78 49,06
Lovastatin Generika Mevinacor®	Lovastatin	30 mg	1 x 1 / Tag**	ab 48,10 65,20
Pravastatin Generika Pravasin® protect Mevalotin protect®	Pravastatin	20 mg	1 x 1 / Tag	ab 34,54 70,98 47,07
Locol® Cranoc®	Fluvastatin	40 mg	1 x 1 / Tag	48,55 48,58
Sortis	Atorvastatin	10 mg	1 x 1 / Tag	39,16 (Festbetrag)

* 20 mg, da keine 15 mg – Zubereitung im Handel

** 40 mg, da keine 30 mg – Zubereitung im Handel

Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe, Stand 15. Januar 2007, jeweils größte GKV-fähige Packungseinheit (N3)
DDD: Tagesdosis nach Fricke U. et al. (2007) ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, WIdO GKV Arzneimittelindex (www.wido.de)

Fazit:

- Ab einem Risiko von 20 Prozent nach PROCAM ist eine Pharmakotherapie (unter anderem mit Statinen) indiziert.
- In der Gruppe der Statine ist die wirtschaftlichste Verordnung Simvastatin-Generika, Leitsubstanz nach der Arzneimittelvereinbarung 2007 in Baden-Württemberg ist Simvastatin. Patienten sollen demnach bis zu einem Anteil von 91 Prozent mit Simvastatin behandelt werden. Der restliche Anteil soll denjenigen Patienten vorbehalten werden, für die Simvastatin nicht in Frage kommt.
- Die Grundlage jeder Behandlung des erhöhten Lipidspiegels (LDL-Cholesterol, Triglyceride) besteht in einer angemessenen Diät mit Bewegung und einer gesunden Lebensführung und Gewichtsreduktion.

Literatur:

- [1] Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel, Fachinfo CD 2006/2 oder www.fachinfo.de
- [2] Mutschler E (Hrsg.) (2001) Arzneimittelwirkungen 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
- [3] Vaughan CJ et al. (1996) Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet*. 348:1079-82
- [4] Longieril et al. (1999) Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 779-785
- [5] MRC/BHF (2002) Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 highrisk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 360:7-22

- [6] Pasternak RC (2002) The ALLHAT Lipid Lowering Trial – Less is less. *JAMA*. 288:3098-3007
- [7] Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronar heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. A long term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) Study Group. (1998) *N Engl J Med* 339:1349-57
- [8] Schwartz GG et al. (2001) Effects of atorvastatin on early recurrent ischaemic events in acute coronary syndromes: the MIRACLE study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 285:1711-18
- [9] Severs PS et al. (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid lowering arm (ASCOT – LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 361:1149-58
- [10] Shepard J et al. (2002) Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROS-PER) in a randomized controlled trial. *Lancet*. 360:1623-30
- [11] Nemeč K et al. (2003) Neue Wirkstoffe für die lipidsenkende Therapie, *ÖAZ* 2003, Ausgabe 20/03, www.oeaz.at 34
- [12] Sacks F M et al. (1996) The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 335 (14):1001-9
- [13] Shepard J et al. (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group, *N Engl J Med* 333 (20):1301-7
- [14] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (1999) Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 2. Auflage
- [15] Cannon C P et al. (2004) Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350 (15)
- [16] KBV „Wirkstoff aktuell“ Ausgabe 1/2003 (Stand 11.08.2003)
- [17] *Deutsches Ärzteblatt* (2004) 101 (14): A 959
- [18] Holger Neye. KV Niedersachsen. *Niedersächsisches Ärzteblatt* 4/2006
- [19] *Arzneiverordnung in der Praxis* (2007) 1:2-5

BESCHLÜSSE DES GEMEINSAMEN BUNDESAUSSCHUSSES

Therapiehinweis zu Exubera®

Zum Umgang mit dem seit Januar 2006 europaweit zugelassenen kurzwirksamen inhalierbaren Insulin (Exubera®) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) am 18. Oktober 2006 einen Therapiehinweis beschlossen, der am 14. Januar 2007 in Kraft getreten ist (Veröffentlichung Bundesanzeiger Nr. 9; S. 439 vom 13. Januar 2007).

Der wichtigste Teil des Therapie-Hinweises sind die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:

- Die Wirksamkeit ist mit der von subcutan injiziertem (s.c.) Normalinsulin vergleichbar.
- Exubera® verteuert die Therapie um das fünf-fache im Vergleich zu s.c. Humaninsulin.
- Exubera® ist unwirtschaftlich.
- Aufgrund fehlender Langzeitdaten und des unklaren Risikos im Vergleich zu s.c. Insulin kann eine Empfehlung zur Verordnung nicht gegeben werden.

- Auch das Argument, dass an sich insulinpflichtige Patienten, die wegen Vorbehalten gegenüber Spritzen diese Therapieoption umgehen beziehungsweise hinauszögern und deswegen eher auf ein inhalierbares Insulin einzustellen sein werden, greift wegen der höheren Hypoglykämierate und den deswegen häufigeren Blutzuckerselbstkontrollen nicht. Die Stiche durch die modernen Insulinpens sind kaum spürbar, wohingegen die Blutabnahme aus der Fingerbeere schmerzhafter sein kann.
- Gegenüber der Verordnung von Normalinsulin fallen bei Exubera® wegen der notwendigen Therapiekontrolle weitere Kosten für pulmologische und labortechnische Untersuchungen an.

Weitere Informationen bitten wir dem Therapie-Hinweis zu entnehmen (www.g-ba.de). Auf Wunsch senden wir Ihnen den Therapie-Hinweis gerne zu.

Lifestyle-Arzneimittel: Acomplia®

Der seit Anfang des Jahres 2006 zur Behandlung übergewichtiger Patienten zugelassene Wirkstoff Rimonabant und das entsprechende Arzneimittel Acomplia® sind den so genannten Lifestyle-Arzneimitteln zuzuordnen. Mit dem Beschluss setzt der Gemeinsame Bundesausschuss die gesetzliche Regelung um, dass Arzneimittel zur Abmagerung, zur Zügelung des Appetits oder zur Gewichtsreduktion nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden dürfen.

Der Verordnungsausschluss ist am 13. Januar 2007 in Kraft getreten (Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 8; S. 400 vom 12. Januar 2007).

Rimonabant stellt mit dem CB1-Antagonismus ein neuartiges Prinzip zur adjuvanten Pharmakotherapie des Übergewichts und der Adipositas dar. Positive Wirkungen auf Körpergewicht und Taillenumfang sowie auf Laborparameter des Lipid- und Glukosestoffwechsels wurden gezeigt, liegen

aber im Wesentlichen im Bereich entsprechender Effekte unter Sibutramin und Orlistat. Mehr als die Hälfte brechen die Therapie ab, häufigste Ursachen sind – trotz entsprechender Ausschlusskriterien – psychiatrische Störungen. Insgesamt muss man sich fragen, ob eine plazebobereinigte Gewichtsreduktion nach einem Jahr von 4,7 kg und nach zwei Jahren von 3,6 kg bei einem Ausgangsgewicht von 95 bis 100 kg relevant ist und nicht besser durch eine rigore Umstellung der Lebensgewohnheiten erreicht werden könnte. Folgerichtig hat der Gemeinsame Bundesausschuss Rimonabant mit Datum vom 18. Oktober 2006 den sogenannten Lifestyle-Arzneimitteln zugeordnet. Somit kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Verordnung von Rimonabant nicht empfohlen werden, da die Effekte auf die Gewichtsabnahme eher gering und kurz andauernd sind sowie über die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, insbesondere bei Langzeitanwendung, nur spärliche Erfahrungen vorliegen.

Fazit:

- Rimonabant (Acomplia®) kann als Lifestyle Arzneimittel nicht zu Lasten der GKV verordnet werden.

Quelle: Arzneimittelverordnung in der Praxis (2007)
Bd. 34 Januar 2007, Seite 22

Insulinanaloga

Wir möchten aufgrund der hohen Nachfrage nochmals auf die Verordnung von Insulinanaloga hinweisen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 18. Juli 2006 eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinien zur Umsetzung der Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 beschlossen. Dieser Beschluss wurde vom Bundesgesundheitsministerium nicht beanstandet. Er wurde am 28. September 2006 im Bundesanzeiger veröffentlicht und ist einen Tag später, also am 29. September 2006 in Kraft getreten.

Der Arzneimittel-Richtlinie wird zur Konkretisierung von Abschnitt 1 die Anlage 10 angefügt:

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

Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2:

- Insulin Aspart
- Insulin Glulisin
- Insulin Lispro

Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu errei-

chen. Der Kostenvergleich erfolgt in diesem Fall auf Basis des Apothekenabgabepreises je internationale Einheit Insulin.“

Patienten

- bei Allergie gegen den Wirkstoff Humaninsulin,
- bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile adäquate Stoffwechsellaage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist, dies aber mit kurzwirksamen Insulinanaloga nachweislich gelingt,
- bei denen aufgrund unverhältnismäßig hoher Humaninsulindosen eine Therapie mit Insulinanaloga im Einzelfall wirtschaftlicher ist, können Insulinanaloga ausnahmsweise weiter auf Kassenrezept erhalten (www.g-ba.de; Erläuterung zum Beschluss).

Der Beschluss betrifft alle **Typ-2-Diabetiker**, die mit **kurzwirksamen Insulinanaloga** behandelt werden. Der Beschluss betrifft auch Mischinsuline. Langwirksame Insuline sind nicht betroffen.

In der Zwischenzeit haben einige Hersteller reagiert und mit Krankenkassen Rabattverträge geschlossen, um somit eine Verordnung von Insulinanaloga wieder zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen zu ermöglichen.

Wir haben auf unserer Homepage www.kvbawue.de alle Rabattverträge von Krankenkassen, die uns aktuell zu Kenntnis gebracht wurden, in einer Tabelle zusammengefasst (unter → Für Mitglieder → Dienstleistungen → Verordnungsmanagement). Da täglich neue Schreiben eingehen, bitten wir Sie, sich die Schreiben derjenigen Krankenkassen, die Sie für Ihre Patienten benötigen, abzurufen. Teilweise treffen Krankenkassen noch Unterscheidungen, unter welchen Bedingungen und zu welchem Stichtag ihr Rabattvertrag gültig ist.

Sofern Unklarheiten bestehen, ob die Krankenkasse Ihres Patienten einen Rabattvertrag abgeschlossen hat und kein Ausnahmegrund für eine Weiterverordnung von Insulinanaloga vorliegt, empfehlen wir

unseren Vertragsärzten, eine Privatverordnung auszustellen, sofern der Patient keine Umstellung auf Humaninsulin wünscht. Der Patient kann dann bei seiner Krankenkasse klären, ob die Kosten weiter übernommen werden. Wenn eine schriftliche Bestätigung der Krankenkasse vorliegt, kann eine Verordnung auf Muster 16 (Rezept) wieder erfolgen.

Das BMG teilt der KVBW mit Schreiben eingegangen am 19. Oktober 2006 folgendes mit: „Die Verantwortung dafür, dass mit den Rabattverträgen die Kostengleichheit im Sinne des GBA-Beschlusses hergestellt wird, obliegt ausschließlich der vertrags-schließenden Krankenkasse. Die Krankenkasse trägt diese Verantwortung auch gegenüber der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt.“

Fazit:

- Die KVBW schließt sich der Auffassung des BMG an, dass es nicht Sache des Arztes ist, und auch nicht sein kann, Rabattverträge auf ihre Richtigkeit und Erfüllung der gesetzlichen Vorgaben zu überprüfen. Auch die KVBW kann keine Überprüfung vornehmen, da uns der Vertrag sowie die abgeschlossenen Preise nicht bekannt sind!
- Bisher ist auch noch nicht klar, wie die

Rabatt-Preise richtig in das Arzneimittel-Ausgabenvolumen unserer Ärzte eingerechnet werden.

- Da die Rabatte erst bei Prüfungen/Regressen verrechnet werden können, gehen die Kosten zunächst als Bruttowert in Ihr Ausgabenvolumen ein.
- Bei Unklarheiten oder Problemen wenden Sie sich bitte an Ihre KVBW.

FÜR SIE GELESEN

Aus Wirkstoff aktuell der KBV

Die aktuellen Versionen von „Wirkstoff aktuell“ sind auf der Internetseite der KBV unter <http://www.kbv.de/publikationen/116.html> abrufbar.

Infliximab (Remicade®) bei rheumatoider Arthritis

Entsprechend der Zulassung von Infliximab wird bei der Therapie der RA folgendes Vorgehen empfohlen:

- Infliximab ist nur in Kombination mit MTX zugelassen.
- Applikation als Infusion; Dosierung: 3 mg/kg KG.
- Initial in den Wochen 0, 2 und 6 eine Infusion, nachfolgend alle 8 Wochen eine weitere.
- Therapieende nach zwölf Wochen, wenn keine signifikante Besserung der klinischen und humoralen Entzündungsaktivität.
- **Keine Dosiserhöhung auf mehr als 3 mg/kg Körpergewicht, keine verkürzten Infusionsintervalle.** Bisherige Studien rechtfertigen keine Änderung der Dosierung, eine Zulassung für höhere Dosierungen liegt nicht vor.
- Unterdosierungen sollen vermieden werden.
- Behandlung mit Infliximab nur durch internistische Rheumatologen mit Erfahrung in der Anwendung.

Etanercept (Enbrel®) bei rheumatoider Arthritis

Etanercept (Enbrel®) ist bei therapierefraktärer rheumatoider Arthritis ein wirksames, aber kostenintensives Arzneimittel der zweiten Wahl. Die schwerwiegenden Risiken der TNF-alpha-Blockade sind zu beachten.

Jede gesicherte rheumatoide Arthritis (RA) sollte frühestmöglich zunächst mit „konventionellen“ Basistherapeutika (DMARDs – Disease Modifying Antirheumatic Drugs – einschließlich Methotrexat (MTX)) behandelt werden, um frühzeitig Gelenkdestruktionen zu vermeiden. Bei refraktärer Therapie (aktiver Krankheitsprozess mehr als 6 Monate) oder Kontraindikationen gegen „konventionelle“ Basistherapeutika können unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie TNF-alpha-Antagonisten zur Remissionsinduktion eingesetzt werden [1]. Der Stellenwert einer frühzeitigen Therapie mit Etanercept ist hinsichtlich des langfristigen Verlaufs noch nicht eindeutig geklärt [2]. Die Behandlung mit Etanercept ist eine Dauertherapie, sie führt nicht zur Heilung der RA, anhaltende Remissionen nach Absetzen sind selten [3].

Entsprechend der Zulassung von Etanercept wird bei der Therapie der RA folgendes Vorgehen empfohlen:

- Applikation subkutan als Monotherapie oder in Kombination mit niedrigdosiertem MTX.
- Dosierung: 2 x 25 mg/Woche [4].
- Therapieende nach zwölf Wochen, wenn keine signifikante Besserung der klinischen und humoralen Entzündungsaktivität vorliegt [1, 2].
- Bisher gibt es keinen Nachweis zu verbesserten klinischen oder radiologischen Parameter bei höherer Dosierung.
- Keine Dosiserhöhung auf 2 x 50 mg/Woche [5].
- Behandlung mit Etanercept nur durch internistischen Rheumatologen mit Erfahrung in der Anwendung.

Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Kosten für eine Behandlung mit dem TNF-alpha-Antagonisten Etanercept sind bis über 200-fach höher als mit dem Basistherapeutikum Methotrexat. Die schwerwiegenden Risiken der TNF-alpha-Blockade können immense Folgekosten (Diagnostik, Behandlung) verursachen. Zu den Mehrkosten pro beschwerdefreies Lebensjahr oder pro qualitätskorrigiertes Lebensjahr (QALY) liegen in Deutschland noch keine Studien vor [6].

Literatur:

- [1] Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.: Neufassung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (Stand März 2006): http://www.dgrh.de/Uploads/dgrh_content/m1/k1/doc/Neufassung%20antiTNFTher%20%20030406.pdf. Zuletzt geprüft: 23. August 2006.
- [2] Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al.: Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis* (2005) 64 Suppl 4:iv2-14.
- [3] Listing J, Strangfeld A, Rau R et al.: Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low – results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther* (2006) 8:R66.
- [4] Wyeth: Fachinformation „Enbrel® 25 mg“. Stand: August 2006.
- [5] Johnsen AK, Schiff MH, Mease PJ et al.: Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. *J Rheumatol* (2006) 33:659-664.
- [6] Kulp W, Corzillus M, Greiner W et al.: Wertigkeit von Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. *GMS Health Technol Assess* (2005) 1:Doc12.

Quetiapin (Seroquel®) bei Schizophrenie

Die günstigen Ergebnisse von Studien mit so genannten „atypischen“ Neuroleptika bei Patienten mit schizophrenen Psychosen beruhen im Wesentlichen auf nicht vergleichbaren Dosierungen neuer, atypischer Wirkstoffe und herkömmlicher Neuroleptika („typische Neuroleptika“). Es ist deshalb nicht berechtigt, atypische Neuroleptika uneingeschränkt als ausschließliche Mittel der ersten Wahl zu empfehlen. Darauf hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wiederholt bei ihren Bewertungen der medikamentösen Therapie von Psychosen hingewiesen. Gleichwohl steigen Verordnungshäufigkeit und Kosten für Atypika kontinuierlich an. Nach dem Arzneiverordnungs-Report stieg die Zahl der definierten Tagesdosen (DDD) von Quetiapin von 2004 auf 2005 um mehr als 55 Prozent an. Die Veröffentlichung der CATIE-Studie (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) hatte zu einer anhaltenden Diskussion über den Stellenwert von atypischen Neuroleptika unter den Aspekten „Abbruchrate“ und „symptomatische Besserung“ geführt.

Quetiapin, einer der teuren neueren atypischen Wirkstoffe, zeigt wie die gesamte Gruppe der Atypika bei der medikamentösen Behandlung der schizophrenen Psychosen keine bessere Wirksamkeit als die kostengünstigen typischen Neuroleptika wie zum Beispiel Haloperidol.

Hinsichtlich der Relation erwünschter und unerwünschter Wirkungen sind die typischen Neuroleptika den atypischen vergleichbar. Das Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen ist bei den atypischen Neuroleptika seltener, führt aber insgesamt nicht zu einer besseren Verträglichkeit.

Atypische Neuroleptika können bei einem individuellen Risikoprofil (Parkinson-Erkrankung, extrapyramidale Störungen in der Vorgeschichte, ausgeprägte Minus-Symptomatik, kognitive Defizite) oder bei vorausgegangener Therapieresistenz für die Behandlung einer schizophrenen Episode indiziert sein.

Die täglichen Kosten der atypischen Neuroleptika sind um ein Vielfaches (bis elffach) höher als diejenigen des in den Studien meist als Referenzsubstanz eingesetzten Haloperidols.

Aus Arzneiverordnung in der Praxis AVP – Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Die aktuellen Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sind im Internet kostenlos verfügbar: www.akda.de. Hier

ist auch das aktuelle Heft zur Behandlung der Depression (2. Auflage 2006) zum Download als pdf-Dokument eingestellt.

Schwere Nebenwirkungen unter Antibiotikum Telithromycin (KETEK®)

Das Makrolid-Analogon Telithromycin (KETEK®) ist in Deutschland zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie, der Exazerbation einer chronischen Bronchitis, der akuten Sinusitis sowie der Tonsillitis/Pharyngitis durch betahämolyisierende A-Streptokokken zugelassen. Das für die Bewertung von Antiinfektiva zuständige Beratergremium der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA stimmt jetzt mit 17 gegen 2 Stimmen dafür, die Indikationen von Telithromycin ausschließlich auf die Behandlung ambulant erworbener Pneumonien einzuschränken. Bei anderen Indikationen überwiegt nach Einschätzung des Gremiums der Schaden den Nutzen. Hepatotoxizität (a-t 2006; 37:23), Verschlechterung von Myasthenia gravis (a-t 2003; 34:56), Sehstörungen (a-t 2001; 32:99-100) und Bewusstseinsverlust gelten als wesentliche Sicherheitsprobleme des Makrolidantibiotikums. Bis April 2006 gingen der FDA 110 Berichte über Leberschäden in Verbindung mit Telithromycin zu, 35 davon mit akutem Verlauf einschließlich einer Lebertransplantation infolge Leberversagens und vier Todesfällen. Auf der Basis der US-amerikanischen Nebenwirkungsberichte ist die Rate von Leberversagen unter Telithromycin drei- bis viermal größer als beispielsweise unter Moxifloxacin (AVALOX® unter anderem). Bedenken bestehen wegen der raschen Entwicklung der Leberschädigung [1]. Im Juni 2006 hat Sanofi-Aventis die Aufnahme von Kindern in klinische Studien bei Tonsillitis und Otitis aus Bedenken wegen möglicher schwerer Leberschäden und verschwommenen Sehens abgebrochen [2, 3].

Der FDA liegen 15 Berichte zu Exazerbationen einer Myasthenia gravis vor. Diese treten überwiegend bereits nach Einnahme der ersten Telithromycin-

Dosis auf. Bei mindestens sechs Patienten wurde eine Intubation erforderlich [1]. Sehstörungen (vor allem verschwommenes Sehen und Doppeltsehen) und Bewusstseinsverlust können sich unter der Behandlung entwickeln. Zwei Patienten wurden bewusstlos, während sie ein Auto lenkten. Ein Fußgänger wurde dabei getötet [1]. Die FDA sieht sich im Übrigen mit Vorwürfen konfrontiert, dass die ursprüngliche Befürwortung einer Zulassung von Telithromycin durch die Berater weitgehend auf einer Sicherheitsstudie beruhte, die durch Dateninkonsistenz und Fälschungen aufgefallen ist. Ein ehemaliger FDA-Mitarbeiter, der das Zulassungsreview für Telithromycin bearbeitet hat, wurde nach eigenen Aussagen unter Druck gesetzt, das Review abzumildern, um eine Zulassung zu ermöglichen [1]. Bereits bei der Markteinführung sahen die Autoren für das Makrolid-Analogon Telithromycin „keine Indikation in der ambulanten Versorgung“ (a-t 2001; 32:99-100). Dies gilt nach unserer Einschätzung auch für die Behandlung ambulant erworbener Pneumonien, für die ebenfalls weniger riskante Antibiotika zur Verfügung stehen. Innerhalb der Europäischen Union werden derzeit Nutzen und Schaden der Anwendung von Telithromycin ebenfalls indikationsbezogen neu bewertet. Auch in Europa scheinen Indikationseinschränkungen angedacht zu sein. Die Autoren erachten die Nutzen-Schaden-Bilanz von Telithromycin in allen Indikationen als negativ.

Literatur:

- [1] *Scrip* 2006; 3219:20
- [2] WILDE MATHEWS, A.: *Wall Street Journal* vom 9. Juni 2006
- [3] *Arzneimittelkursbuch 2007/08*, A.V.I. Arzneimittel-Verlags-GmbH, Berlin, Seite 1062

Alefacept (Amevive®) in der Psoriasis­therapie

Handelspräparat Alefacept (Amevive®)

Alefacept ist ein rekombinantes IgG1-Fusionsprotein, das in den USA und in der Schweiz unter dem Namen Amevive® erhältlich ist.

Zugelassene Indikation

Die zugelassenen Indikationen unterscheiden sich in den beiden Ländern: In den USA ist Amevive® als first-line-Therapeutikum für die Behandlung erwachsener Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Psoriasis vulgaris zugelassen, bei denen eine systemische Therapie oder eine Phototherapie indiziert ist [1].

In der Schweiz besitzt Amevive® die Zulassung zur Therapie von Patienten mit Psoriasis vulgaris bei Kontraindikationen für andere systemische Behandlungen oder für die Lichttherapie beziehungsweise bei Versagen dieser Therapien [2].

Dosierung

Alefacept wird in einer Dosis von 15 mg (intramuskulär) beziehungsweise 7,5 mg (intravenös) einmal wöchentlich appliziert. Nach einer Therapiephase von zwölf Wochen folgt eine Behandlungspause von mindestens zwölf Wochen. Bei einer Reduktion der CD4+ T-Zellen auf unter 250/μl ist die Therapie so lange zu unterbrechen, bis dieser Wert wieder überschritten wird [1, 2].

Wirkungsweise

Alefacept ist ein rekombinant hergestelltes Fusionsprotein, das zwei funktionelle Enden besitzt. Es beeinflusst nach intravenöser oder intramuskulärer Injektion die T-Zell-vermittelte Immunantwort.

Ein Ende des Wirkstoffs besteht aus einem Teil des Signalmoleküls LFA-3, das auf antigenpräsentierenden Zellen exprimiert wird. Alefacept bindet über seinen LFA-Bereich an die extrazelluläre CD2-Bindungsdomäne auf T-Zellen. Hierdurch wird die Zell-Zell-Kommunikation zwischen antigenpräsentierender Zelle und T-Zelle unterbunden.

Mit dem anderen Ende, dem Fc-Teil des humanen IgG1, werden neutrophile Granulozyten angelockt. Sie werden durch den Kontakt mit dem IgG-Teil aktiviert und können so den Alefacept-T-Zell-Komplex eliminieren.

Durch die genannten Mechanismen werden die Reaktivierung von Memory-T-Lymphozyten, die Freisetzung von Zytokinen aus aktivierten T-Zellen und die hierdurch unterhaltenen Entzündungsreaktionen gehemmt [1, 2, 3, 4].

Nebenwirkungsprofil

Unter der Therapie mit Amevive® treten sehr häufig Infektionen (Pharyngitis) und Pruritus auf. Häufig kommen Schwindel, Husten, Übelkeit, Myalgien, Fieber sowie Schmerzen und Entzündungen an der Einstichstelle vor [1, 2]. Alefacept kann das Risiko einer malignen Erkrankung erhöhen. Bei einigen Patienten, die mit Alefacept im Rahmen einer klinischen Studie behandelt wurden, traten Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome der Haut und Lymphome auf [1, 2].

Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Die Kosten bei einem Import von Amevive® aus den USA belaufen sich auf circa 1.800 Euro je 15 mg zur intramuskulären Injektion [5].
- Amevive® zählt zu der Gruppe der Biologics in der Therapie der Psoriasis. Bei der Verordnung von Amevive® sind wie bei den übrigen Wirkstoffen der antipsoriatischen Biologics die vorgegebene Indikation sowie das Gebot der Wirtschaftlichkeit nach § 12 SGB V zu beachten [6].
- Bei einem wirtschaftlichen Einsatz von Amevive® müssen somit erst sämtliche, für Psoriasis vulgaris etablierten und kostengünstigeren Therapieformen unwirksam, nicht verfügbar oder kontraindiziert sein, um einen Import und eine Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung vornehmen zu können.
- Eine entsprechende Dokumentation bei Verordnung von Amevive® des behandelnden Arztes ist erforderlich.

Fazit:

- Aus wirtschaftlichen Gründen müssen erst sämtliche in Deutschland verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung der Psoriasis ausgeschöpft werden, um eine Verordnung und einen Import zu Lasten der GKV vornehmen zu können.

Literatur:

- [1] Fachinformation Amevive USA; September 2005; www.amevive.com
- [2] Fachinformation Amevive Schweiz; Dezember 2004
- [3] Alefacept zur Behandlung der Psoriasis vulgaris, *Deutsche Apotheker Zeitung*, Nr. 3 vom 13. Februar 2003
- [4] Alefacept stoppt überaktive T-Lymphozyten; *Deutsche Apotheker Zeitung*, Nr. 20 vom 16. Mai 2002
- [5] telefonische Auskunft 25. Januar 2007, Komtur Pharmaceuticals, Freiburg
- [6] Psoriasis-Leitlinien der DDG; *Journal der deutschen dermatologischen Gesellschaft, Supplement 2 2006, Band 4; www.psoriasis-leitlinie.de*

WICHTIGE REGELUNGEN

Cystistat®

Wir bitten zu beachten, dass seit dem 15. August 2006 das Präparat Cystistat® Lösung als nicht apothekenpflichtiges Medizinprodukt eingestuft ist.

Medizinprodukte, die nicht apothekenpflichtig sind, können nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. Es liegen schon mehrfach Prüfanträge vor.

Rezeptfreies Naratriptan seit 1. April 2006 – Bedeutung für die Praxis

Die Triptane sind als selektive Serotoninrezeptoragonisten (5-HT_{1B/1D}) die wirksamsten Mittel für eine akute Migränetherapie. Über vaskuläre Serotoninrezeptoren bewirken sie eine Vasokonstriktion großer Hirngefäße, arteriovenöser Anastomosen und von Duragefäßen. Daneben hemmen sie die neurogene Entzündung im Migräneanfall durch eine verminderte Freisetzung proinflammatorischer Neurotransmitter aus perivaskulären Trigeminafasern. Alle Triptane haben ein ähnliches Wirkungsprofil, unterscheiden sich aber in der Pharmakokinetik und damit vor allem in der Wirkungsdauer und in der Häufigkeit des Wiederauftretens von Migräneanfällen [1]. Für Sumatriptan besteht die längste

Erfahrung sowie die größte Variationsbreite in der Applikationsart und Dosis. Naratriptan ist weniger wirksam, hat aber auch weniger Nebenwirkungen als Sumatriptan [2]. Spricht ein Patient auf die Gabe eines Triptans nicht an, kann zum Teil erfolgreich ein anderes Triptan eingesetzt werden [3].

Im Rahmen einer wirtschaftlichen Handlungsweise sollten Triptane bei den Patienten zum Einsatz kommen, bei denen Analgetika nicht ausreichen oder nicht ausreichend reproduzierbar wirksam sind. Dieses kann frühestens nach drei behandelten Attacken beurteilt werden. Sie können primär zum Einsatz kommen bei sehr schweren Attacken, die

zu ausgeprägter Behinderung beziehungsweise zum Ausfall am Arbeitsplatz führen [3].

Zum 1. April 2006 wurde Naratriptan zur Behandlung des Migränekopfschmerzes in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung in Konzentrationen bis 2,5 mg je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von 5 mg je Packung aus der Verschreibungspflicht entlassen [4]. Die Arzneimittel-Richtlinien besagen, dass der Vertragsarzt nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zu Lasten des Versicherten verordnen soll, wenn sie zur Behandlung einer Erkrankung medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend sind. In diesen Fällen kann die Verordnung eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels unwirtschaftlich sein [5].

Was bedeutet dies nun für Sie in der Praxis?

Wenn bei einer Patientin/einem Patienten die Behandlung mit einem **nicht verschreibungspflichtigen (apothekenpflichtigen)** Arzneimittel, welches den Wirkstoff Naratriptan enthält, medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend ist, so ist dieses zu Lasten der Patientin/des Patienten zu verordnen (zum Beispiel „grünes Rezept“ oder Privat Rezept).

Ist dies nicht der Fall, zum Beispiel wenn die Patientin/der Patient nur unzureichend auf die Behandlung anspricht, kann ein **verschreibungspflichtiges** Triptan zu Lasten der GKV verordnet werden. Auch bei häufigem Auftreten von Migräneattacken (zum Beispiel mehrmals im Monat) kann die Verordnung eines **verschreibungspflichtigen** Triptans zu Lasten der GKV als zweckmäßig angesehen werden. Bei der Verordnung ist auf eine wirtschaftliche Packungsgröße zu achten. Weiterhin gilt es auch zu prüfen, ob eine Migräneprophylaxe indiziert ist. Triptane sollten nicht mehr als 10 Tage im Monat eingesetzt werden, da Abhängigkeitserscheinungen beobachtet wurden [2]. Sumatriptan gilt als Leitsubstanz in der Gruppe der Triptane [1]. Dieser Substanz sollte somit bei der Verordnung eines **verschreibungspflichtigen** Triptans zu Lasten der GKV der Vorrang gegeben werden. Im Rahmen einer wirtschaftlichen Ordnungsweise empfehlen wir die Auswahl eines preisgünstigen Generikums. Bei nicht ausreichender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit kann auf ein anderes verschreibungspflichtiges Triptan ausgewichen werden.

Aktuell gibt es drei **nicht verschreibungspflichtige (apothekenpflichtige)** Arzneimittel mit dem Wirkstoff Naratriptan:

Präparat	Anbieter	Wirkstoff und Wirkmenge pro Filmtablette	Einheiten pro Packung	Apothekenverkaufspreis (Euro)
Formigran®	GlaxoSmithKline Cons. Healthcare GmbH & Co. KG	Naratriptan 2,5 mg	2 Filmtabletten	9,97
Naramig®	Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH	Naratriptan 2,5 mg	2 Filmtabletten	20,88
Naramig®	Kohlpharma GmbH euro-arzneimittel	Naratriptan 2,5 mg	2 Filmtabletten	21,81

Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe, 15. Januar 2007.

Weitere Informationen bitten wir den Fachinformationen in der jeweils gültigen Fassung zu entnehmen.

In einer aktuellen Meldung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vom 24. November 2006 wird auf zerebrovaskuläre Störungen bei zwei Patientinnen im Zusammenhang mit der Einnahme von Triptanen verwiesen.

Die AkdÄ hält es für geboten, noch einmal auf die Möglichkeit dieser UAW aufmerksam zu machen und an die Beachtung der Kontraindikationen zu erinnern [6].

Literatur:

- [1] Schwabe U. (Hrsg.), Paffrath D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2006*. Springer Medizin Verlag Heidelberg. 155, 736-739
- [2] *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.) (2001) Empfehlungen zur Therapie von chronischen Kopf- und Gesichtsschmerzen*. 3. Auflage. AVP-Sonderheft *Therapieempfehlungen*. 15-16
- [3] *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.) (2006) Arzneiverordnungen*. 21. Auflage. Deutscher Ärzte-Verlag Köln. 383-386
- [4] *Verordnung zur Neuordnung der Verschreibungspflicht von Arzneimitteln vom 21. Dezember 2005*. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2005 Teil I Nr. 75, S. 3632
- [5] *Arzneimittel-Richtlinien in der Fassung vom 31. August 1993, zuletzt geändert am 18. Juli 2006/19. September 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 184 (S. 6527) in Kraft getreten am 29. September 2006 und zuletzt geändert am 18. Juli 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 198 (S. 6749) in Kraft getreten am 21. Oktober 2006*
- [6] *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2006) Zerebrovaskuläre Störungen nach Einnahme von Triptanen (Aus der UAW-Datenbank)*. Deutsches Ärzteblatt.103:3210

Arzneiverordnungen während einer Reha-Maßnahme

Arzneimittel, die während einer Reha-Maßnahme benötigt werden und die in keinem Zusammenhang mit der Rehabilitationsleistung stehen, sind vom behandelnden Arzt des jeweiligen Patienten zu verordnen.

Im Gegensatz zu § 2 der Bundespflegesatzverordnung, der die Versorgung mit Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln als Krankenhausleistung definiert, gibt es für den Bereich der Rehabilitation keine entsprechende Regelung.

Bei Erkrankungen, die nicht im Zusammenhang mit dem Reha-Leiden stehen, liegt es in der Verantwortung des niedergelassenen Arztes, die erforderlichen Medikamente für einen Zeitraum von durchschnittlich 21 Tagen zu verordnen.

Bei länger dauernden Maßnahmen muss die weitere Verordnung der Arzneimittel gegebenenfalls im Rahmen der kassenärztlichen Versorgung vor Ort gewährleistet werden.

Ausfüllen von Muster 16 (Rezept)

Bitte beachten Sie, dass Angaben auf den Rezepten (Ausstelldatum, Arztunterschrift et cetera), die mit roter Farbe (Farbband, Druckerpatrone oder roter Kugelschreiber) erstellt werden, maschinell nicht

gelesen werden können. Rote Farbe wird bei der Abrechnung als „Blindfarbe“ ausgeblendet, genauso wie es mit der Farbe des Grundaufdruckes (Rosa Rezept) geschieht.

Impfungen:

Impfstoff gegen HPV-Infektionen zur Vorbeugung des Zervixkarzinoms (Gardasil®)

Ende September wurde ein Impfstoff gegen humane Papillomaviren zugelassen (Gardasil®) [2]. Ein weiterer Impfstoff (Cervarix®), der gegen HPV 16 und HPV 18 gerichtet ist, befindet sich kurz vor der Zulassung.

Humane Papillomaviren (Feigwarzen, Genitalwarzen) gelten als mögliche Auslöser des Gebärmutterhalskrebses (Zervixkarzinom). Hauptauslöser sind HPV 16 und HPV 18. Das Virus wird im Genitalbereich fast ausschließlich bei Sexualkontakt übertragen. Vor allem Jugendliche gelten als gefährdet: Sie infizieren sich häufig bereits mit dem Eintritt der Geschlechtsreife.

Weltweit ist das Zervixkarzinom die zweithäufigste Krebsart bei Frauen. Allein in Deutschland werden

jedes Jahr bei bis zu 120.000 Frauen und Mädchen Vorstufen des Krebses gefunden.

Bei dem Impfstoff Gardasil® handelt es sich um einen Vierfachimpfstoff, der gegen die Hochrisikoviren HPV 16 und HPV 18 und die warzenverursachenden HPV 6 und 11 wirkt. Die Impfung erfolgt in drei Teilen: zum Zeitpunkt 0, nach zwei und nach sechs Monaten. Eine Immunisierung ist nur dann sinnvoll, wenn sie vor einer potentiellen Ansteckung erfolgt.

Laut Fachinformation erfolgt die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen von 9 bis 15 Jahren sowie bei erwachsenen Frauen von 16 bis 26 Jahren. Die protektive Wirksamkeit der Impfung bei Männern wurde nicht untersucht [1, 2].

Derzeit liegt noch keine STIKO-Empfehlung vor, sie wird jedoch in einigen Wochen erwartet. Somit kann gemäß der Impfvereinbarung Baden-Württemberg zum derzeitigen Zeitpunkt die **Impfung gegen HPV mittels Gardasil® nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung** erfolgen. Die Impfung ist privat abzurechnen, die Patientin kann dann um Kostenerstattung bei der Krankenkasse bitten, da einige Krankenkassen die Kosten übernehmen.

Literatur:

- [1] Pharmazeutische Zeitung Supplement PTA Forum (2006) 10:18-20
- [2] Fachinformation Gardasil (www.fachinfo.de Stand 1. November 2006)

Nachimpfung von Meningokokken/Pneumokokken

Meningokokken

Der Impfkalender definiert den optimalen Zeitpunkt der Meningokokken-C-Impfung für alle Kinder im **zweiten Lebensjahr** zum **frühestmöglichen** Zeitpunkt. Uns hat das Sozialministerium mit Schreiben vom 8. Dezember 2006 darüber informiert, dass die Meningokokken-C-Impfung auch für Kinder nachgeholt werden kann, die **älter** als zwei Jahre sind.

Zum Erreichen eines individuellen Schutzes wird von der STIKO das Nachholen nicht erfolgter Impfungen jenseits des zweiten Lebensjahres entsprechend den allgemeinen Regeln der STIKO – frühzeitiges Schließen von Impflücken – empfohlen (Quelle: Epidemiologisches Bulletin 31/2006).

Damit steht einer Abrechnung der **Meningokokken-Impfung** im Rahmen der Impfvereinbarung **auch für ältere Kinder** nichts entgegen.

Der Bezug des Impfstoffes erfolgt über den Sprechstundenbedarf, die Impfleistung wird mit der EBM-Ziffer 89160 abgerechnet.

Synagis® ist kein Impfstoff

Bei Synagis® (Palivizumab) handelt es sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel, das zur Prävention der durch das RSV (Respiratory-Syncytial-Virus) hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen zugelassen ist.

Hohes Risiko heißt:

- Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als sechs Monate sind

Pneumokokken-Impfung mit Konjugat-Impfstoff

Im Gegensatz zur Meningokokken-Impfung gibt es für die Pneumokokken-Impfung keine Bestätigung des Sozialministeriums, dass eine Nachimpfung (über das Alter von zwei Jahren hinaus) möglich ist. In der Zeitschrift „Arzneimitteltherapie“ vom November 2006 wurde darauf hingewiesen, dass es vor allem auf die konsequente Impfung der Kinder unter zwei Jahren gegen Pneumokokken ankommt, um schwerwiegende Erkrankungen zu vermeiden. Durch die „Herdenimmunität“ erkranken auch ältere Personen in der Umgebung geimpfter Personen weniger und profitieren von der Impfung der kleinen Kinder (Quelle: *Pneumokokken-Impfung jetzt für alle Kinder. Arzneimitteltherapie. (2006) 11:405-406*).

Dazu kommt, dass zum Beispiel Prevenar® nur für die Impfung von Kindern bis maximal fünf Jahren zugelassen ist und bei einer Nachimpfung älterer Kinder auch haftungsrechtliche Probleme auftreten können.

- Kinder unter zwei Jahren, die innerhalb der letzten sechs Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden
- Kinder unter zwei Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern.

Da Synagis® kein Impfstoff ist, gibt es keine Imp fziffer. Die Verordnung muss auf den Namen des Patienten als Einzelverordnung erfolgen. Die Kosten des Mittels gehen in das Richtgrößenvolumen mit ein. Eine Verordnung als Sprechstundenbedarf ist nicht möglich.

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 Verordnungsweise und erfüllt somit den gesetzlichen Auftrag nach § 73 Abs. 8 SGB V.

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

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 mehr als 15 Prozent wird ein Prüfverfahren eingeleitet, bei einer Überschreitung von mehr als 25 Prozent droht ein Regress. Die Anerkennung von Praxisbesonderheiten kann nur durch den Prüfungsausschuss erfolgen. Nähere Informationen bitten wir, der Broschüre „Wegweiser Wirtschaftlichkeitsprüfung“ der KVBW zu entnehmen (www.kvbawue.de unter → Für Mitglieder → Publikationen → Broschüren).

Die im vorliegenden Heft erstellten Texte sind mit den Verbänden der Krankenkassen abgestimmt. Das bedeutet, dass Patienten von der Krankenkasse die gleichen Informationen, wie Ärzte von der Kassenärztlichen Vereinigung, erhalten.

Clopidogrel

Ein rechtskräftiger Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses liegt derzeit noch nicht vor.

Handelspräparate

Iscover[®], Plavix[®]

Zugelassene Indikation [1]

Zugelassen sind Iscover[®] und Plavix[®] zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:

Patienten mit

- Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend)
- ischämischem Schlaganfall (sieben Tage bis sechs Monate zurückliegend) oder
- nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Patienten mit

- Akutem Konorarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave Myokardinfarkt) in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS)
- Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt.

Weitere Informationen bitten wir der Fachinformation in der jeweils gültigen Fassung zu entnehmen [1].

Wirkungsweise

Clopidogrel hemmt selektiv die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dessen Thrombozytenrezeptor sowie die anschließende ADP-vermittelte Aktivierung des GP-IIb/IIIa-Rezeptorenkomplexes, so dass es zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation kommt.

Nebenwirkungsprofil [1]

Als unerwünschte Wirkungen (UAW) sind besonders Blutungen (schwer, mittel, leicht, sowohl gastrointestinal oder retroperitoneal als auch intra-kraniell) zu nennen.

Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2004 untersuchte 50 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) über

Thrombozytenaggregationshemmer zum Einsatz in unterschiedlichen Gebieten (auch instabile Angina) und kam zu dem Ergebnis, dass bei Clopidogrel und Ticlopidin die Rate großer Blutungsereignisse bei 2,1 Prozent und die Rate kleiner Ereignisse bei 5,1 Prozent liegt [5].

Weitere häufige Nebenwirkungen sind Störungen des Gastrointestinaltraktes (Durchfall, Bauchschmerzen, Dyspepsie und andere). Als seltene, aber unter Umständen lebensbedrohliche Nebenwirkung kann die Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) auftreten [1].

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Clopidogrel nach percutaner Koronarintervention (PCI) mit Stentimplantation

Die Anwendung nach Stentimplantation zur Verhinderung einer Stentthrombose ist keine zugelassene Indikation und somit Off-Label. Bei einer Off-Label-Anwendung greift die Herstellerhaftung normalerweise nicht mehr. Neben der wirtschaftlichen Haftung trägt der verordnende Arzt bei einer Anwendung von Clopidogrel nach Stent auch die arzneimittelrechtliche Haftung. In diesem Zusammenhang bitten wir zu beachten, dass der Patient unbedingt über das Nebenwirkungspotential (Blutungen, sowohl cerebral als auch gastrointestinal) aufgeklärt werden muss! Diese Aufklärung sollte im eigenen Interesse sorgfältig dokumentiert werden.

Anwendungszeiten

Reine Metallstents: Eine vierwöchige Gabe von 75 mg Clopidogrel plus 100 mg ASS pro Tag sind als ausreichend anzusehen. Die Evidenzstufe für die Empfehlung wird mit 1a angegeben [2, 3]. Ausnahmen können beim Akuten Koronarsyndrom gegeben sein (siehe unten).

Beschichtete Stents: Sechs bis neun (zwölf) Monate 75 mg Clopidogrel plus 100 mg ASS pro Tag [4].

Bislang haben die Krankenkassen noch keine Prüf-anträge zur Off-Label-Anwendung von Clopidogrel nach Stent-Implantation gestellt. Wir empfehlen eine sorgfältige Dokumentation in der Patientenakte vorzunehmen, um im Falle eines Prüfverfahrens entsprechend argumentieren zu können. Wir bitten Sie, die hier angegebenen Anwendungszeiten zu beachten.

Eine Ausdehnung der kombinierten Clopidogrel-Therapie auf bis zu zwölf Monate ist im Einzelfall für Patienten ohne Blutungsrisiko angezeigt. Sollte die Therapiedauer mehr als zwölf Monate betragen, zum Beispiel bei komplexen oder langen Stenosen oder mehreren Ereignissen/Stents in der Vorgeschichte, sollte Ihnen für den Fall eines Prüfverfahrens (Richtgrößenprüfung, Prüfung nach Durchschnittswerten) ein eindeutiger Arztbrief/Entlassbrief des Klinischen Zentrums vom implantierenden Arzt mit genauer Begründung und Angabe der Indikationsstellung für eine längerandauernde Verordnung von Clopidogrel vorliegen. Diese Stellungnahme kann dann im Falle eines Prüfverfahrens dem Prüfungsausschuss vorgelegt werden.

In diesem Zusammenhang möchten wir auf einen Artikel im Deutschen Ärzteblatt vom Januar 2007 verweisen, in welchem die Indikation und Thromboseprophylaxe medikamentenbeschichteter Stents beschrieben wird. Darin wird auf eine in Barcelona veröffentlichte Metaanalyse verwiesen, die den Einsatz medikamentenbeschichteter Stents kritisch darstellt: Langfristig könnte die Rate von Herzinfarkten oder Todesfällen unter beschichteten Stents gegenüber älteren Metallstents sogar erhöht sein [29].

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Bei Vorliegen einer KHK und weiterer Risikofaktoren ist ASS Mittel der Wahl (neben Antihypertensiva, Statinen, Rauchkarenz et cetera) [10, 12].

Eine Verordnung von ASS bei der Indikation KHK kann nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erfolgen. Gemäß der OTC-Ausnahmeliste

der Arzneimittel-Richtlinien kann ASS nur zur Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt oder Schlaganfall sowie bei arteriellen Eingriffen auf einem Kassenrezept verordnet werden.

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom werden die Phasen der Koronaren Herzerkrankung zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind. In der Klinischen Praxis sind dies die instabile Angina, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Da die Übergänge oft fließend sind, hat es sich in den letzten Jahren durchgesetzt, Patienten anhand des EKG in die Gruppen mit (STEMI) und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI/instabile Angina) zu unterscheiden [23].

Beim Akuten Koronarsyndrom wird eine kombinierte Gabe von Clopidogrel plus ASS für neun bis zwölf Monate angegeben [15, 23]. Dabei wird mit einer einmaligen Gabe von 300 mg begonnen und die Therapie mit 75 mg Clopidogrel plus maximal 100 mg ASS/d weitergeführt [1]. Nach einer Anwendungsdauer von drei Monaten ist der größte Nutzen gegeben [10, 11, 14]. Die Kosten bewegen sich dabei nach einer US-amerikanischen Studie in vergleichbarem Rahmen wie unter anderen Therapieoptionen für Hochrisikopatienten [13].

Nach einem Jahr Behandlungszeit scheinen sich die Verhältnisse umzukehren: Eine RCT an Patienten mit instabiler Angina oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt (NSTEMI), die neben Clopidogrel auch ASS einnahmen, zeigte hinsichtlich der Verringerung kardiovaskulärer Komplikationen nach zwölf Monaten keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen einem Clopidogrel und einem Placebo-Zusatz. Diese RCT ergab unter Clopidogrel im Vergleich zu Placebo einen sogar noch höheren Anteil größerer Blutungen [8, 9] CURE-Studie. Eine Therapie mit Clopidogrel plus ASS ist unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses nach zwölf Monaten gegebenenfalls zu beenden, beziehungsweise mit ASS allein weiterzuführen [10].

Auch die für 28 Monate angelegte CHARISMA-Studie konnte keinen Vorteil einer längerfristigen kombinierten Gabe von ASS plus Clopidogrel zeigen [16, 17, 25].

Beim Akuten Koronarsyndrom mit ST-Hebung (STEMI) soll ASS so früh wie möglich gegeben werden [23]. In einer Anwendungsbeobachtung zeigte sich eine Reduktion der Ein-Jahres-Mortalität bei einer frühen Reperfusionstherapie. Offen ist noch, ob der Effekt durch Clopidogrel oder anderen Maßnahmen (Fibrinolyse) begründet ist [30]. Bei ST-Hebungsinfarkt kann die kombinierte Gabe von ASS plus Clopidogrel für mindestens zwei Wochen erfolgen. Im Anschluss daran kann ASS gegeben werden. Ob eine längerfristige Gabe von ASS plus Clopidogrel erforderlich ist, hängt vom Einzelfall ab [31].

Ischämischer Schlaganfall/TIA

Bei Patienten mit fokaler Ischämie sind Thrombozytenaggregationshemmer in der Sekundärprävention wirksam. Dies gilt für ASS, ASS plus Dipyridamol und Clopidogrel.

In der MATCH-Studie wurde Clopidogrel bei Patienten mit kurz zurückliegendem ischämischem Schlaganfall oder TIA untersucht [18]. Aufgrund ihres Designs kann die MATCH-Studie jedoch nicht die Frage beantworten, ob in der Nachbehandlung des Schlaganfalls Clopidogrel einen Vorteil gegenüber ASS aufweist. In der MATCH-Studie wurde die Kombination Clopidogrel (75 mg/d) plus ASS (75 mg/d) mit Clopidogrel (75 mg/d) plus Placebo bei Patienten, die innerhalb drei Monaten zuvor einen ischämischen Insult oder eine TIA erlitten hatten und mindestens einen von vier Risikofaktoren (früherer ischämischer Insult; Infarkt oder Angina pectoris; Diabetes; symptomatische pAVK) für weitere vaskuläre Ereignisse haben mussten, verglichen. Zwischen den Behandlungsgruppen (Hochrisikopatienten) zeigte sich für den primären Endpunkt aus Myocardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod beziehungsweise der Rate von Krankenhausaufnahmen aufgrund eines vaskulären Ereignisses,

während der 18-monatigen Beobachtungszeit kein signifikanter Unterschied.

Blutungskomplikationen im Sinne von unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren unter der Kombination häufiger als unter Clopidogrel allein. Dies traf für leichte, schwere, aber auch für lebensbedrohliche Blutungen zu. Auch die primären intrakraniellen Blutungen waren unter Kombinationstherapie häufiger. Aus der MATCH-Studie lässt sich ein negatives Nutzen-Schaden-Verhältnis für die kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS plus Clopidogrel gegenüber einer Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel allein bei Patienten mit zerebrovaskulärem Ereignis ableiten. Nach einem Schlaganfall ist eine kombinierte Gabe von Clopidogrel plus ASS aufgrund des Blutungsrisikos somit nicht zu vertreten.

Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko kann eine zweimal tägliche Gabe von 50 bis 100 mg ASS plus 200 mg retardiertem Dipyridamol erfolgen [24]. Die Kombination ASS plus Dipyridamol war dabei wirksamer als die alleinige Gabe von ASS [26, 28]. Zu berücksichtigen ist dabei, dass es unter der Kombinationstherapie häufig zu Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Durchfall kommt. Die Rate an Studienabbrüchen lag bei der Kombinationstherapie bei 34,5 Prozent [27].

Fazit zu Ischämischer Schlaganfall/TIA:

- Die Kombinationstherapie von Clopidogrel plus ASS ist aufgrund des Blutungsrisikos medizinisch nicht zu vertreten.
- Die Therapie mit ASS bleibt weiterhin Therapiestandard (geringes Rezidivrisiko) in der Nachsorge des Schlaganfalls [19, 24]. Bei gesichertem ischämischen Insult senkt die Gabe von ASS innerhalb von 48 Stunden nach dem akuten Ereignis im Vergleich zu Placebo die Sechs-Monatsrate für Tod oder Pflegebedürftigkeit – bei signifikant erhöhtem Anteil von Patienten ohne neurologisches Defizit [20].

- Bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko und zusätzlicher pAVK ist ein Nutzen von Clopidogrel 75 mg gegeben [24].

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Nach dem Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), welches den Nutzen von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention vaskulärer Erkrankungen derzeit bewertet, konnte (im Vergleich zu ASS) für die Behandlung mit Clopidogrel bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit ein Zusatznutzen in Bezug auf die Reduktion des primären Endpunktes aus „Vaskulärer Mortalität“, „Herzinfarkt“ und „Schlaganfall“ (Risiken für vaskuläre/thromboembolische Ereignisse) gezeigt werden [23]. Ergebnisse der CAPRI-Studie: 3,71 Clopidogrel versus 4,86 ASS. In der Gesamtmortalität wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ASS und Clopidogrel gefunden [23].

ASS-induziertes Ulkus

Eine prospektive Studie (randomisiert, doppelblind) untersuchte 320 Patienten, die vor kurzem einen ASS induzierten Ulkus ausgeheilt hatten [6]. Die zwei Studienarme bekamen 75 mg Clopidogrel oder 80 mg ASS plus 20 mg Esomeprazol (zweimal täglich) für ein Jahr. Dabei zeigte sich, dass die gleichzeitige Einnahme von ASS plus Protonenpumpen-

hemmer zu weniger Blutungen führt, als die Einnahme von Clopidogrel.

Im Rahmen einer wirtschaftlichen Verordnungsweise sollte bei Vorliegen von ASS induzierten gastrointestinalen Ulcera die Kombination von ASS 100 mg plus Omeprazol 20 mg (Generika) gewählt werden und nicht auf Clopidogrel umgestellt werden.

Fazit zu ASS-induziertes Ulkus:

- Das Vorliegen eines ASS-induzierten Ulkus ist keine Rechtfertigung für die Verordnung von Clopidogrel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

„ASS-Resistenz und Clopidogrel-Resistenz“

Valide Beurteilungen zur Notwendigkeit einer Umstellung auf Clopidogrel bei laborchemisch nachgewiesener angeblicher „ASS-Resistenz“ und Dosissteigerung bei angeblicher „Clopidogrel-Resistenz“ liegen noch nicht abschließend vor. Aufgrund der unklaren Situation ist eine Dosiserhöhung nicht gerechtfertigt.

ASS-induzierter Bronchospasmus

Ein Bronchospasmus kann bei circa fünf Prozent aller Asthmatiker durch ASS ausgelöst werden [7]. In dieser Indikation könnte eine Verordnung von Clopidogrel weiter erfolgen (§ 31 SGB V).

Kostenvergleich

Präparat	DDD (oral)	Dosierung	Quartalskosten (Euro)
Iscover® Plavix®	75 mg	1 x 75 mg/d	231,27
ASS 100 Generika	100 mg*	1 x 100 mg/d	ab 2,58

* keine DDD angegeben, verwendet wurde die in Deutschland meist verwendete Standarddosierung
 Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe online 15. Januar 2007. Der Preisberechnung liegt jeweils die größte verfügbare Packung zugrunde. Quartal = 90 Tage
 DIMDI. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2007.
 (<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/atcddd/version2007/>)

Fazit:

- Die Anwendungsdauer von Clopidogrel nach Stent hängt von der Art des Stents ab: Reine Metallstents: vier Wochen; beschichtete Stents: sechs bis neun (zwölf) Monate. Eine länger als zwölf Monate andauernde Behandlung muss vom Kardiologischen Zentrum begründet werden. Da es sich um eine Off-Label-Anwendung handelt, muss der Patient darüber aufgeklärt werden (Dokumentation).
- Bei ASS-induzierten Ulcera ist die kombinierte Gabe von ASS plus PPI (Omeprazol) Mittel der Wahl.
- Beim akuten Koronarsyndrom ist die kombinierte Gabe von ASS plus Clopidogrel nach neun bis zwölf Monaten kritisch zu hinterfragen, da das Blutungsrisiko nach zwölf Monaten signifikant ansteigt [15]. Eine Therapie mit Clopidogrel plus ASS ist unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses nach zwölf Monaten gegebenenfalls zu beenden, beziehungsweise mit ASS allein weiterzuführen [10].
- Bei KHK ist auch bei Vorliegen von Risikofaktoren ASS Mittel der Wahl [22].
- Nach Schlaganfall ist eine kombinierte Gabe von Clopidogrel plus ASS aufgrund des Blutungsrisikos nicht zu vertreten. Eine Monotherapie mit ASS ist weiterhin Therapiestandard (geringes Risiko) [19, 20, 24].
- Bei der symptomatischen pAVK ist hinsichtlich des Nutzens ein Vorteil von Clopidogrel gegenüber ASS gegeben [21].
- Es liegt kein Nachweis vor, dass bei Patienten, die unter einer Behandlung mit ASS ein vasculäres Ereignis erleiden, eine Umstellung auf Clopidogrel zu einem patientenrelevanten Nutzen führt [21].

Literatur:

- [1] Fachinformation Iscover®, Plavix® www.fachinfo.de September 2006
- [2] Aktuelle Leitlinien der American Heart Association 2005: Guideline Update for PCI. *Circulation* (2006) 113:156-175.
- [3] Guidelines for percutaneous coronary interventions: the Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology (2005). *Eur Heart J* Apr;26(8):804-47
- [4] Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung: Stand 02.03.2003 [AWMF-online]
- [5] Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, et al. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338 191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. (2004) *Am J Hematol* 75:40-47

- [6] Chan FKL et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. (2005) *N Engl J Med* 352:238-44
- [7] CSM (Committee for Safety of Medicines), *Current Problems in Pharmacovigilance*. (1993) 19:8
- [8] Ollenschläger G, Bucher H et al. (Hrsg). *Kompendium evidenzbasierte Medizin Clinical Evidence Concise*. (2006) Huber Verlag. 241
- [9] The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent recurrent Events Trial Investigators. *Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation*. (2001) *N Engl J Med*; 345:494-502
- [10] *Clopidogrel in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome (July 2004)*. National Institute for Clinical Excellence (NICE) *Technology Appraisal 80* (www.nice.org.uk/TA080guidance)
- [11] *Technology Report of the Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (2002): The Role of Clopidogrel in the Secondary Prevention of Recurrent Ischemic Vascular Events After Acute Myocardial Ischemia: A Critical Appraisal of the CURE Trial*. *Technology Report no 32* (www.ccohta.ca)
- [12] Australian National Prescribing Service Limited. *Prescribing Practice Review (PPR No 31) Ischaemic heart disease (September 2005)* www.nps.org.au
- [13] *Kombination von Clopidogrel plus ASS verlängert Leben bei vertretbaren Kosten. Kosten-Nutzen-Analyse bei akutem Koronarsyndrom*. (2006) *Arzneimitteltherapie* 24. Jg. 5:174
- [14] Scottish Medicines Consortium. *Clopidogrel (February 2004) Summary of Recommendation No 88/04*
- [15] *British National Formulary BNF 50 (2005) S. 125-126*
- [16] *blitz a-t (16 März 2006)*
- [17] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al: *Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events*. (2006) *N Engl J Med* 354 (Epub)
- [18] Diener HC, Bogousslavski J et al (2004) *Aspirin and Clopidogrel compared with Clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*. 364:331-337
- [19] *arznei-telegramm Jg. 35 (2004) 8:85*
- [20] *Arzneiverordnungen (2006)*. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Hrsg). 21. Auflage S. 71
- [21] *Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen (Abschlussbericht vom 30.6. 2006)*. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) www.iqwig.de
- [22] *Hausarzt-Handbuch zum Disease-Management-Programm (DMP) KHK (2004) S. 70*
- [23] *Leitlinie Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung*. der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung (2004) *Z Kardiol* 93:324-341 www.dgk.org
- [24] *Arzneimitteltherapie. Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (2006) 6:197-213
- [25] *Arzneiverordnung in der Praxis (Oktober 2006) 33:106-107*
- [26] *Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial (2006) Lancet 367:1665-73*
- [27] *Arzneiverordnung in der Praxis (AP) (2007) 1:6-7*
- [28] *Arzneimitteltherapie. Unabhängige Informationen zur Arzneimitteltherapie (2007) 1:33-34*
- [29] *Deutsches Ärzteblatt. Rüdiger Meyer: Indikation und Thromboseprophylaxe medikamentenbeschichteter Stents (2007) 3:A-100*
- [30] Zeymer U, Gitt A et al. (2006) *Effect of Clopidogrel on 1-year mortality*. *European Heart Journal Advance Access* vom 16. Oktober 2006
- [31] *National Collaborating Centre for Primary Care. Full Guideline. First Draft August 2006. Postmyocardial Infarction secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction* www.nice.org.uk/page.aspx?o=352622

Rotigotin: Neupro® – Transdermales Pflaster zur Anwendung bei Morbus Parkinson

Handelspräparat

Neupro®

Zugelassene Indikation

Das transdermale Pflaster ist zugelassen zur Monotherapie (das heißt ohne Levodopa) zur symptomatischen Behandlung bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung im Frühstadium.

Weitere Informationen bitten wir der Fachinformation in der jeweils gültigen Fassung zu entnehmen [2].

Die Zulassung basiert auf zwei randomisierte Phase-III-Studien [3] die noch nicht vollständig veröffentlicht sind. Diese Zulassungsstudien wurden bei Patienten durchgeführt, die keine Begleittherapie mit Dopaminagonisten erhielten und die entweder noch nicht mit Levodopa behandelt worden waren oder bei denen eine frühere Levodopa-Behandlung weniger als sechs Monate dauerte.

In den Studien wurden die Ergebnisse auf einem Standardfragebogen (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) vor und nach der Therapie gemessen. Die zwei Komponenten des UPDRS, die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL-Skala, Teil II) und die motorische Untersuchung (Teil III) wurden ausgewertet.

In der ersten Studie wurden Patienten für Rotigotin (177 Patienten) oder für Plazebo (96 Patienten) für bis zu sechs Monate randomisiert. Das durchschnittliche Alter betrug 63 Jahre. In der zweiten Studie wurden 213 Patienten für Rotigotin, 227 für Ropinirol (Requip®, ebenfalls ein Dopaminagonist) und 117 für Plazebo jeweils für bis zu neun Monate randomisiert. Das durchschnittliche Alter lag bei 61 Jahren.

Die Ergebnisse beider Studien zeigten, dass Rotigotin (Neupro®) signifikant besser als Placebo war, die Vergleichssubstanz Ropinirol (Requip®) war jedoch signifikant wirksamer als Rotigotin (Neupro®). In

der zweiten Studie traten die klinischen Verbesserungen bei 52 Prozent der Patienten in der Rotigotin-Gruppe, bei 68 Prozent in der Ropinirol-Gruppe und bei 30 Prozent in der Plazebo-Gruppe auf.

Wirkungsweise/Anwendung

Rotigotin ist ein nicht-ergoliner D3/D2/D1-Dopaminagonist zur Behandlung des Morbus Parkinson. Seine Wirkungen werden durch die Aktivierung der D3-, D2-, und D1-Rezeptoren des Cauda-Putamens im Gehirn hervorgerufen [4].

Neupro® sollte nicht über 25°C gelagert werden und darf nicht zerschnitten werden. Das Pflaster wird alle 24 Stunden auf wechselnde Stellen üblicher Pflasterorte wie Bauch, Oberschenkel, Hüfte, Flanke, Schulter oder Oberarm geklebt. Eine erneute Applikation an derselben Stelle innerhalb von 14 Tagen sollte vermieden werden. Beim Aufkleben soll das Pflaster 30 Sekunden fest gedrückt werden. Es kann auch unter der Dusche getragen werden. Falls sich das Pflaster ablöst, sollte für den Rest des 24-stündigen Dosierungsintervalls ein neues Pflaster aufgeklebt werden [4].

Nebenwirkungsprofil

Sehr häufig: Lokalreaktionen (40 Prozent), Somnolenz (Vorsicht bei Autofahrern!), Schwindelgefühl, Übelkeit und Erbrechen (bedingt durch die dopaminerge Wirkung). Häufig werden auch Halluzinationen und Schlafstörungen beobachtet. Auch können Zwangsstörungen (zum Beispiel Wiederholungshandlungen, Spielzwang) auftreten [2, 4]. Unter Rotigotin (Neupro®) traten keine schweren Nebenwirkungen auf [3].

Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Im bis zu sechsmonatigen Vergleich wirkt Rotigotin zwar besser auf die Parkinson-Symptomatik als Placebo, ist aber Ropinirol (Requip®) offenbar unterlegen. In offenen Nachbeobachtungen scheint der Effekt weiter nachzulassen. Für theoretische Vorteile wie verringerte frühmorgendliche motorische

Beeinträchtigungen und Dyskinesien, die aus der kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung abgeleitet werden, fehlen aussagekräftige Belege [5]. Die Wirksamkeit bezüglich des Krankheitsverlaufes muss erst durch Langzeitstudien überprüft werden, welche bislang fehlen.

Die Frage nach einer Neuroprotektion ist derzeit noch Gegenstand experimenteller Forschung. Ein Vorteil könnte die Verabreichung bei Patienten mit Schluckstörungen sein, die einer oralen Arzneimitteltherapie nicht zugänglich sind. Eine Beurteilung des Stellenwertes wird erst einige Zeit nach Marktzulassung möglich sein.

Kostenvergleich

Präparat	Wirkstoff	Dosierung*	Quartalskosten (Euro)
Neupro®	Rotigotin	8 mg/d	955,83
Requip®	Ropinirol	12 mg/d	1.321,33
Madopar®	Levodopa + Benserazid	625 mg/d	159,53
Levodopa comp. B. Stada / Levopar®	Levodopa + Benserazid	625 mg/d	124,65

* wenn keine DDD angegeben, wurde die in Deutschland meist verwendete Standarddosierung verwendet
 Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe 15. Januar 2007. Der Preisberechnung liegt die jeweils größte verordnungsfähige Packung (N3) zugrunde, bei Ropinirol à 2 mg. Die Quartalskosten beziehen sich auf 90 Tage.
 Quelle: www.fachinfo.de

Fazit:

- Neupro® sollte Patienten vorbehalten sein, für die eine Tabletteneinnahme nicht in Frage kommt.
- Langzeitdaten zu Vorteilen gegenüber Levodopa/Benserazid liegen noch nicht vor.
- Die Kosten von Neupro® liegen circa siebenmal höher als Levodopa/Benserazid Generika.
- Neupro® ist jedoch günstiger als Requip®.

Literatur:

- [1] www.michaeljfox.org
- [2] Fachinformation Neupro® CD ROM 2/2006
- [3] Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Neupro <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/062606de1.pdf>
- [4] Neue Arzneimittel. Beilage zu Arzneimitteltherapie (2006). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 6:49-54
- [5] *arznei-telegramm* Jg. 37 (2006) 5:46-48

Ergänzung zum Artikel „Protonenpumpeninhibitoren“ – erschienen im Heft **Verordnungsforum 3:**

Oben genannter Artikel bezieht sich unter anderem auf eine Auswertung der gemeldeten Interaktionen der FDA von Labenz et al., erschienen im Deutschen Ärzteblatt, Jg. 99, Heft 37 vom 13. September 2002: Hier heißt es – Zitat: „die größten Unterschiede (Anm. des Verfassers hinsichtlich der Inzidenz der Interaktionen für Pantoprazol und Omeprazol) betrafen die klinisch besonders relevanten Interaktionen mit Warfarin und anderen Vitamin-K-Antagonisten. Hier war die relative Inzidenz für das Pantoprazol sechsmal höher als für das Omeprazol.“

Es ist richtig, dass in der 2003 erschienenen Vollpublikation der auf der gleichen Datenbasis beruhenden Auswertung die Autoren diesen Unterschied relativieren (Labenz et al., „A Summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole“, *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 17:1015-1019). Die

Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Zahl der registrierten Arzneimittelinteraktionen für Omeprazol, Lansoprazol und Pantoprazol insgesamt sehr selten und die Häufigkeit der Interaktion mit Vitamin K-Antagonisten bei allen drei untersuchten PPI vergleichbar ist.

Den Autoren zufolge lässt dies auf einen „Klasseneffekt“ der Protonenpumpenhemmer schließen, so dass Vorteile eines PPI in Bezug auf Arzneimittelinteraktionen nicht bestätigt werden können.

Weiterhin resümieren die Autoren, dass hinsichtlich der Effizienz, Wirksamkeit und Sicherheit der drei untersuchten PPI keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen.

Anmerkung der Redaktion:

Diese Ergänzung erfolgt auf Wunsch von Schwarz Pharma.

Aromatasehemmer (AI): Antihormonelle Therapie des Mammakarzinoms in der Menopause

Handelspräparate

Arimidex[®], Femara[®], Aromasin[®]

Zugelassene Indikation [1]

Anastrozol (Arimidex[®]) ist zur adjuvanten Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, nicht fortgeschrittenem invasiven Mammakarzinom und zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Eine zusätzliche Zulassung ist die adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, nicht fortgeschrittenem Mammakarzinom, die bereits zwei bis drei Jahre eine adjuvante Behandlung mit Tamoxifen erhalten haben.

Letrozol (Femara[®]) ist zur adjuvanten Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, primärem Mammakarzinom zugelassen. Letrozol hat auch eine Zulassung für die erweiterte adjuvante Therapie beim Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen nach fünf Jahren Tamoxifen (TAM). Zusätzlich ist Letrozol bei postmenopausalen Frauen mit hormonabhängigem fortgeschrittenen Mammakarzinom zugelassen sowie für die Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden.

Exemestan (Aromasin®) ist für die adjuvante Therapie des ER-positiven (Estrogen-Rezeptor-positiv) invasiven frühen Karzinoms nach zwei bis drei Jahren TAM als antihormonellen Therapie zugelassen. Aromasin® hat zusätzlich eine Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung.

Weitere Informationen bitten wir der Fachinformation in der jeweils gültigen Fassung zu entnehmen.

Wirkungsweise

Aromataseinhibitoren (AI) unterdrücken die Östrogenproduktion durch die reversible (Anastrozol, Letrozol) oder irreversible (Exemestan) Blockierung der Umwandlung von Androgenen in Östrogene, in Östrone und Östradiol in nicht ovariellen Geweben.

Klinische Daten

Bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren hat sich die Gabe von Aromatasehemmern, sei es „up-front“ über fünf Jahre, oder nach vorangegangener zwei- bis dreijähriger Tamoxifen-Therapie, gegenüber einer fünfjährigen Tamoxifen-Therapie als wahrscheinlich günstiger erwiesen.

Für die „up-front“ Gabe von Aromatasehemmern zeigten sowohl die ATAC-Studie [2] als auch die BIG-98-Studie [3] übereinstimmend signifikant günstigere Ergebnisse hinsichtlich des rückfallfreien Überlebens. Ein Gesamt-Überlebensvorteil konnte allerdings bisher nicht gezeigt werden.

Für die „sequentielle“ Gabe von Tamoxifen und Aromatasehemmern gibt es derzeit nicht nur Belege für eine Verlängerung des rückfallfreien Überlebens, sondern auch des Gesamtüberlebens. So ergab eine Metaanalyse dreier Studien in denen

Anastrozol nach zwei- bis dreijähriger Vorbehandlung mit Tamoxifen eingesetzt wurde einen signifikanten Gesamt-Überlebensvorteil [6].

Auch für den Einsatz von Exemestan nach Vorbehandlung mit Tamoxifen ergaben jüngste Auswertungen für Patientinnen mit positivem oder unbekanntem Hormonrezeptorstatus ein Überlebensvorteil [4].

In der MA17-Studie erhielten Patientinnen mit hormonsensiblen Tumoren nach fünfjähriger Behandlung mit Tamoxifen in der Folge Letrozol oder Placebo [5]. Bei einer Interimsanalyse 30 Monate nach Beendigung der Tamoxifen-Therapie zeigte sich hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Aromatasehemmer (Letrozol)-Gruppe. Daher wurde die Studie protokollgemäß entblindet und abgebrochen. Weitere Analysen zeigten, dass die Patientinnen mit primärem Lymphknotenbefall unter Letrozol trotz oder kurzer Nachbeobachtungszeit bereits ein signifikant besseres Gesamtüberleben aufwiesen.

Robert konnte im ASCO-Meeting 2006 (American Society of Clinical Oncology) zeigen, dass Patientinnen, die innerhalb der MA 17-Studie von Placebo auf Letrozol wechselten, signifikant seltener kontralaterale Mammakarzinome oder neue Primärtumore sowie lokoregionale Rezidive und Fernmetastasen aufwiesen.

In Zusammenschau aller Studien, die Aromatasehemmer mit Tamoxifen in der adjuvanten Situation verglichen, ist jedoch nach wie vor offen, ob Aromatasehemmer prinzipiell „up-front“ oder erst nach zwei bis drei Jahren Tamoxifen oder erst nach fünf Jahren Tamoxifen verabreicht werden sollten. Eine erste Klärung dieser Frage wird es erst nach Auswertung der überkreuzenden Arme (TAM Letrozol versus Letrozol TAM) in der BIG 98-Studie geben.

Kritische Kommentierung der Studiendaten Therapeutischer Nutzen

Am Beispiel des MA-17-Trials soll die Interpretation der Daten kurz gezeigt werden [5]:

Präparat	L		P		ARR	NNT = 1/ARR
Anzahl der Ereignisse	78	2,40 %	132	4,10 %	1,70 %	58,8
lokale Rezidive	8	0,26 %	26	0,81 %	0,55 %	181,3
kontralaterale Mammakarzinome	14	0,45 %	26	0,81 %	0,36 %	278,1
Rezidive /Metastasen	47	1,50 %	76	2,36 %	0,86 %	116,7
	3.125		3.220			
Gesamtzahl Patientinnen	6.345					

L = Letrozol; P = Placebo; ARR = Absolute Risiko Reduktion

Die aus den Studiendaten errechnete „number needed to treat“ (NNT) zeigt deutlich, dass der von den Autoren dargestellte Nutzen kritisch zu sehen ist. Aus den vorgelegten Zahlen können die klinisch relevanten Daten – die **Ereignisreduktion** und der **NNT-Wert** – ausgerechnet werden.

In die klinische Alltagssituation übersetzt bedeutet dies:

Um beispielsweise ein lokales Rezidiv zu verhindern, müssen etwa 182 Patientinnen über 2,4 Jahre

(Design der Studie) mit 2,5 mg/d Letrozol behandelt werden. Um ein kontralaterales Mammakarzinom zu verhindern, müssen sogar 279 Patientinnen behandelt werden.

Entsprechend sind die anderen Zahlen zu interpretieren. Dies lässt den suggerierten hohen Nutzen eher kritisch erscheinen. Beide Studienarme (als Stichproben) sind mit einer Zahl von über 3.000 Probanden besetzt. Somit kann mit Vergrößerung der Stichprobe jeder noch so kleine Effekt nachgewiesen werden.

Kostenvergleich

Präparat	DDD (oral)	Dosierung	Quartalskosten (Euro)
Arimidex® Anastrozol	1 mg	1 × 1 mg/d	515,66
Femara® Letrozol	2,5 mg	1 × 2,5 mg/d	515,66
Aromasin® Exemestan	25 mg	1 × 25 mg	515,66
Tamoxifen Generika	20 mg	1 × 20 mg	ab 19,33

Kostenvergleich verschiedener Therapieregime (Beispiele)

Therapiebezeichnung	Therapieregime	Kosten für Regime (Euro)
Primär adjuvante Therapie („up-front“)	Tamoxifen 20 mg täglich für 5 Jahre	392,01
	Anastrozol 1 mg täglich für 5 Jahre	10.456,52
	Letrozol 2,5 mg täglich für 5 Jahre	10.456,52
Switch-Therapie (Sequenztherapie)	Tamoxifen 20 mg täglich für 2 Jahre + Exemestan 25 mg oder Anastrozol 1 mg oder Letrozol 2,5 mg täglich für 3 Jahre	6.430,70
	Tamoxifen 20 mg täglich für 3 Jahre + Exemestan 25 mg oder Anastrozol 1 mg täglich für 2 Jahre	4.417,79
Erweiterte adjuvante Therapie	Tamoxifen 20 mg täglich für 5 Jahre + Letrozol 2,5 mg täglich für 2 Jahre	4.574,62

Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe online 15. Januar 2007. Der Preisberechnung liegt jeweils die größte verfügbare Packung zugrunde. Quartal = 90 Tage

DIMDI. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2007.

(<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2007/>)

Fazit:

- Aromataseinhibitoren sind nur bei postmenopausalen Patientinnen mit ER-positivem Mammakarzinom zu empfehlen.
- Bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren hat sich die Gabe von Aromatasehemmern, sei es „up-front“ über fünf Jahre oder nach vorangegangener zwei- bis dreijähriger Tamoxifen-Therapie, gegenüber einer fünfjährigen Tamoxifen-Therapie als statistisch signifikant besser erwiesen. Die Klinische Relevanz ist aufgrund der hohen NNT-Werte als begrenzt anzusehen.
- Eine grundsätzliche Empfehlung für den Zeitpunkt und Dauer der adjuvanten AI-Gabe kann derzeit noch nicht abschließend gegeben werden.
- Je nach Therapieregime resultieren teilweise erhebliche Kosten.

Literatur:

- [1] Fachinformation Arimidex®, Femara®, Aromasin® CD-ROM 2-2006
- [2] ATAC Trialists Group: Results of ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365:60-62.
- [3] The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group: A comparison of Letrozole and Tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:2747-2757.
- [4] Coombes RC, Paridaens R, Jassem J et al.: First

mature survival analysis of the Intergroup Exemestane Study: A randomized trial in disease-free, postmenopausal patients with early breast cancer randomized to continue tamoxifen or switch to exemestane following initial 2-3 years of adjuvant tamoxifen. ASCO 2006 abstr. LBA527.

[5] Goss PE, Ingle JN, Martino S et al.: Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast

cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17. J Natl Cancer Inst. (2005) Sep 7; 97(17):1262-1271.

[6] Jonat W. Switching from adjuvant Tamoxifen to Anastrozol in postmenopausal women with hormoneresponsive early breast cancer: a meta-analysis of the ARNO 95 Trial, ABCSG trial 8, and the ITA trial. SABCS 2005 abstr. 18.

Herceptin®

Handelsname

Herceptin® (Trastuzumab)

Zugelassene Indikation

Brustkrebs im metastasierten Stadium [1]

Herceptin® ist neuerdings zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs indiziert, deren Tumore HER2 überexprimieren.

- Als Monotherapie bei Patienten, die mindestens zwei Chemotherapie-Regime erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, außer diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, außer diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet.
- In Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten die noch keine Chemotherapie erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist.
- In Kombination mit Docetaxel für Patientinnen die noch keine Chemotherapie erhalten haben.

Brustkrebs im Frühstadium [1]

Herceptin® ist neuerdings zur Behandlung von Patienten HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium nach einer Operation, Chemotherapie (neoadju-

vant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend) indiziert.

Herceptin® ist nur bei Patienten anzuwenden, deren Tumore entweder HER2 überexprimieren oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und valide Untersuchung ermittelt wurde.

Weitere Informationen bitten wir der Fachinformation in der jeweils gültigen Fassung zu entnehmen.

Wirkungsweise

Trastuzumab (Herceptin®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den „human epithelial growth factor receptor 2“ (HER2). HER2 ist ein transmembranärer Rezeptor, der mit HER1, HER3 oder HER4 Heterodimere eingehen kann. Wenn ein extrazellulärer Ligand an einen dimerisierten Rezeptor bindet, werden intrazellulär verschiedene Signaltransduktionswege aktiviert, welche unter anderem zur Proliferation führen. Bei etwa einem Viertel der Mammakarzinome findet sich eine Überexpression des HER2-Rezeptors beziehungsweise eine Amplifikation des HER2-Gens. Die Überexpression kann immunhistochemisch, die Amplifikation durch Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) am Tumorgewebe nachgewiesen werden. Deshalb soll eine mäßig gradige (++) Überexpression mit der FISH-Technik überprüft werden.

Nebenwirkungen (Fachinformation)

Die Anwendung von Herceptin® ist mit Kardiotoxizität verbunden. Alle zu behandelnden Patienten sollten sorgfältig kardiologisch überwacht werden. Das Risiko einer Kardiotoxizität ist am größten, wenn Herceptin® in Kombination mit Anthrazyklinen verabreicht wird. Die auftretende Herzinsuffizienz kann mäßig bis schwer sein und kann auch zum Tod führen.

Ergebnisse klinischer Studien

In die HERA-Studie wurden Frauen mit HER2-positiven Tumoren, mit oder ohne axillärem Lymphknotenbefall nach Abschluss der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie aufgenommen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit vorbestehendem kardialem Risiko. Nach abgeschlossener Chemotherapie erhielten die Patientinnen dann entweder keine weitere Behandlung oder Trastuzumab für ein oder zwei Jahre. Nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr zeigte sich unter Trastuzumab ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben ($p < 0,0001$), ein signifikant günstigeres rückfallfreies Überleben ($p < 0,0001$) und ein signifikant besseres metastasenfreies Überleben ($p < 0,0001$). Auch waren bereits zu diesem Zeitpunkt etwa ein Drittel weniger Todesfälle unter Trastuzumab aufgetreten [4]. Die jüngste Analyse ergab nun nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von nur zwei Jahren eine signifikante Senkung der Mortalität nach der einjährigen adjuvanten Trastuzumab-Gabe [6]. Die Daten der zweijährigen adjuvanten Trastuzumab-Therapie zeigen eine relative Senkung des Sterberisikos von 34 Prozent [8].

Sowohl in der NSABP-B31 und NCCTG-N9831 [5] als auch in der HERA-Studie, waren deutlich erhöhte Kardiotoxizitätsraten unter Trastuzumab nachweisbar. Die 3-Jahres-kumulative Inzidenzrate von NYHA III- und IV-Ereignissen lag so in der NSABP B31-Studie bei 4,1 Prozent und im N9831-Trial bei 2,9 Prozent [7].

In der BCIRG 006-Studie wurde nach vier Zyklen AC Docetaxel als Taxan eingesetzt und um die

Kardiotoxizität zu mindern, in einem weiteren Studienarm eine Kombination von Carboplatin und Docetaxel untersucht. Herceptin® wurde während der Docetaxel-Phase begonnen und danach für insgesamt für ein Jahr fortgeführt [2]. Fehlte eine Topoisomerase II-Amplifikation, so waren die Behandlungsergebnisse der Anthrazyklin-freien Kombination der mit Anthrazyklinen gleichwertig. Wie erwartet war die Kardiotoxizität unter Carboplatin, Docetaxel und Trastuzumab nur gering.

In der FinHER-Studie wurde schließlich die zwölfwöchige Gabe von Herceptin® entweder in Kombination mit Docetaxel oder Vinorelbine gefolgt von einer FEC-Therapie untersucht [3]. Es zeigte sich, dass selbst diese sehr kurzfristige Gabe von Trastuzumab mit einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens einherging. Allerdings zeigte sich kein Vorteil beim Gesamtüberleben. Dies verweist darauf, dass Trastuzumab um die Überlebenszeit signifikant verlängern zu können, auf jeden Fall länger als drei Monate verabreicht werden muss.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Zur Zeit existieren noch keine inkrementelle Kostenberechnungen einer zusätzlichen einjährigen adjuvanten Trastuzumab-Therapie, bezogen auf den Zugewinn qualitätsadjustierter Lebensjahre (QALYs) bei Patientinnen mit einem primären HER2-positiven Mammakarzinom. Bei einem mittleren Gewicht einer Patientin von 75 kg fallen für 32 Therapiewochen (17 Gaben) bei einer initialen loading dose von 8 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von 6 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen bei einer Packungsgröße von 150 mg (4 OP initial, anschließend 3 x 16 OP) also 52 OP an.

Es entstehen Medikamentenkosten für die einjährige Therapie in einer Höhe von schätzungsweise 41.300 Euro beziehungsweise bei höherem Körpergewicht (85 kg) Kosten von 54.900 Euro an. Da Herceptin® ausschließlich mit 150 mg Wirkstoff abgepackt wird, können Medikamentenverwürfe bis zu einem fünfstelligen Eurobetrag pro Behandlungsjahr entstehen.

Für die gesundheitsökonomische Gesamtbilanz ist die „number needed to treat“ (NNT), also die Anzahl der Patientinnen, die behandelt werden muss, um ein sonst fälliges Rezidiv zu verhindern, entscheidend.

Anhand der HERA-Studiendaten lässt sich die folgende Berechnung ableiten: Die Anzahl der Ereignisse im einjährigen Trastuzumab-Behandlungsarm betrug 127 bei insgesamt 1.694 Frauen (Ereignisrate 7,5/100) beziehungsweise im Kontrollarm 220 bei insgesamt 1.693 Frauen (Ereignisrate 13,0/100). Somit wurden bei 5,5 von 100 Frauen der Eintritt des Ereignisses (Rezidiv) durch die Antikörpertherapie verhindert. Dieses ist gleichzusetzen mit einer NNT von circa 18. Bei angenommenen Medikamentenkosten von etwa 40.000 Euro für eine einjährige Trastuzumab-Therapie ermittelt sich daher ein Kostenaufwand zur Verhinderung eines Mammakarzinomrezidivs durch die adjuvante Antikörpertherapie von circa 720.000 Euro.

Literatur:

- [1] Fachinformation Herceptin® Stand August 2006
- [2] Hurley J, Doliny Ph, Reis I et al.: Docetaxel, Cisplatin and Trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 24 (2006) 1831-1838.
- [3] Joensuu et al.: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 354(8):789-90, 2006.
- [4] Piccart-Gebhart MJ, Procter M., Leyland-Jones B et al.: Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 Oct 20; 353(16):1659-1672.
- [5] Romond EH, Perez EA, Bryant J et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 Oct 20; 353(16):1673-1684.
- [6] Smith IE: Trastuzumab following adjuvant chemotherapy in HER2 positive early breast cancer

Der zuverlässigen HER2 neu-Diagnostik – für die Einführung der adjuvanten Trastuzumab-Therapie außerhalb kontrollierter Studienprüfung – kommt eine große Bedeutung zu. Falsch positive Befunde durch eine unzureichend sensitive Methodik oder ungeprüfte diskordante HER2 neu-Befunde können nicht nur dazu führen, dass Patientinnen einer unnötigen Antikörpertherapie ausgesetzt werden, sondern dass vermeidbar ökonomische Belastungen in nicht unbeträchtlichem Ausmaß unnötig die Gesundheitssysteme belasten. Hier ist es aus medizinischen und gesundheitsökonomischen Gründen zwingend notwendig in die Versorgungsstrukturen zugleich flächendeckend eine validierte, möglichst zentrale HER2 neu-Diagnostik (Referenzlabore et cetera) einzuführen.

Fazit:

- Herceptin® ist nicht für die neo-adjuvante Therapie (vor der Operation) zugelassen.
- Die Indikationsstellung sollte streng erfolgen (HER2-Diagnostik mit der FISH-Technik in Referenzlaboren oder ähnliches)

(HERA Trial): Disease-free and overall survival after 2 year median follow-up. *ASCO* 2006.

- [7] Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E et al.: Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide followed by Paclitaxel, with or without Trastuzumab as adjuvant therapy in neoadjuvant-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005 23:7811-7819
- [8] Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, Bell R, Bergh J, Coleman R, Wardley A, Harbeck N, Lopez RI, Mallmann P, Gelmon K, Wilcken N, Wist E, Sánchez Rovira P, Piccart-Gebhart MJ, for the HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial, *Lancet* 2007; 369:29-36

www.kvbawue.de

Alles Gute.

