

Verordnungsforum 46

JULI 2018

ES WIRD HEISS: ARZNEIMITTEL IM SOMMER

ASTHMA UND COPD: NEUE LEITLINIEN

IN DER REHA:

WANN KANN WER WAS VERORDNEN?

Alles Gute.



Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg

Inhalt

3	Vorwort	32	MEDIZINPRODUKTE
4	ARZNEIMITTEL	32	_ PEG-Sonden: Wirtschaftliche Verordnung der Verbandmaterialien
4	Pharmakologie	34	SERVICE
4	_ Arzneimittel und Sommerhitze	34	_ Neues auf www.kvbawue.de
7	_ G6PD-Mangel und seine Bedeutung bei Migrant*innen		
12	_ Update Asthma und COPD		
18	_ Neue Onkologika: Studien unzureichend		
20	Verordnungspraxis		
20	_ Neues zu Biosimilars		
24	_ Zu welchem Preis? Cannabis-Verordnungen		
26	_ Verordnung während Reha-Maßnahme		
30	_ Welpenschutz		

Hinweis:

Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung entsprechen können. Die angegebenen Informationen und Empfehlungen wurden von den Autoren und der Redaktion mit größtmöglicher Sorgfalt erarbeitet und geprüft.

Der Leser ist aufgefordert, sich über den aktuellen Stand der Wissenschaft in Bezug auf die Thematik zu informieren, Fachinformationen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren.

Über die Anwendung auf den Einzelfall entscheidet der behandelnde Arzt eigenverantwortlich.

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



Wissenschaft und Pharmakologie



Zahlen – Daten – Fakten



Wirtschaftliche Verordnung



Richtlinien und Bestimmungen

Vorwort

Ein bunter Strauß

Mit diesem Verordnungsforum möchten wir Ihnen wieder einmal einen bunten Strauß an Themen präsentieren, die für Sie in der Praxis interessant sind. Pharmakologisch beschäftigen wir uns in diesem Heft unter anderem damit, was bei der **Arzneimitteltherapie bei großer Hitze** zu beachten ist. Wir werfen einen Blick auf mögliche Problembereiche bei **G6PD-Mangel**, speziell bei Migranten, und fassen die neuen **S2k-Leitlinien zu Asthma und COPD** zusammen. Darüber hinaus dürfen wir aus dem „Arzneimittelbrief“ einen Artikel über unzureichende Studien zu neuen Onkologika für Sie abdrucken.

Daneben haben wir in dieser Ausgabe einen Schwerpunkt bei den Themen aus der Verordnungspraxis: Wir bringen Sie – in Ergänzung zum Verordnungsforum 41 und 42 – auf den neuesten Stand der Preise für **Cannabis-Verordnungen**. Hier gibt es große Unterschiede – je nachdem, ob man ein Fertigarzneimittel wie zum Beispiel Canemes® oder Rezepturarzneimittel wie Dronabinol oder die getrockneten Blüten verordnet.

Zum Thema wirtschaftliche Verordnung und Austauschbarkeit von **Biosimilars** ergänzen wir unsere Beiträge aus den Ausgaben 40 und 42.



Und schließlich möchten wir Sie über eine Maßnahme im Rahmen der statistischen Wirtschaftlichkeitsprüfung bei Arznei- und Heilmittelverordnungen informieren, die wir mit den Krankenkassen ausgehandelt haben: den „**Welpenschutz**“ für neu niedergelassene Kollegen. Wir haben uns für diese Maßnahme eingesetzt, um Neuzulassungen zu fördern und neuen Ärzten die Chance zu geben, sich mit dem Thema Wirtschaftlichkeitsprüfung in den ersten zwei Jahren ihrer Zulassung ohne Angst vor Sanktionen und sonstigen Maßnahmen auseinandersetzen zu können.

Also auf geht's, herzlichst Ihr

A handwritten signature in black ink that reads "Dr. N. Metke". The signature is written in a cursive, slightly stylized font.

Dr. Norbert Metke
Vorsitzender des Vorstands

Arzneimittel und Sommerhitze

Es ist wieder soweit: Die heiße Jahreszeit ist da – und mit ihr das Risiko einer Dehydratation bei kritischen Patienten. Gibt es bestimmte Medikamente, bei denen der Wasserverlust problematisch ist und vermehrt mit Nebenwirkungen einhergehen kann? Auch körperliche Mechanismen zur Wärmeadaptation können durch den Einfluss bestimmter Substanzen gestört sein. Darüber hinaus kann Hitze für Arzneimittel selbst und für deren Haltbarkeit eine Gefahr bedeuten. Worauf bei sommerlichen Temperaturen zu achten ist, erfahren Sie im folgenden Artikel, der im Wesentlichen auf Empfehlungen der französischen Arzneimittelbehörde basiert.

Anpassung der Arzneimitteltherapie bei Hitze

Zu den vulnerablen Populationen bei großer Hitze zählen betagte Personen, Säuglinge und Kinder sowie Patienten, die auf eine dauerhafte Arzneimitteltherapie angewiesen sind. Gefürchtet sind insbesondere Erschöpfungszustände, die auf eine Dehydratation zurückführbar sind, bis hin zu einem Hitzschlag [1]. Unerwünschte Effekte und Risiken, die im Zusammenhang mit der Einnahme bestimmter Medikamente zu beachten sind, haben wir in Tabelle 1 zusammengestellt.

Ob eine Anpassung der Arzneimitteltherapie (Dosisreduktion, vorübergehendes Absetzen) zweckmäßig ist, ist von Fall zu Fall individuell zu beurteilen. Für die Entscheidungsfindung relevant sind Befunde wie Allgemeinzustand, Herzfrequenz, Blutdruck, Serumkreatinin etc.

Wenn nicht zwingend notwendig, sollten kritische Arzneimittel (siehe Tabelle 1) nicht neu verordnet oder gegebenenfalls abgesetzt werden, und die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass sämtliche Arzneimittel nur mit dem Wissen des Arztes eingenommen werden sollten [1].

Die bisher gesammelten Daten zu Nebenwirkungen unter Hitzeeinwirkung entstammen retrospektiven Auswertungen, die vorrangig Hinweise auf Assoziationen zu bestimmten Arzneimitteln, jedoch keinen Kausalitätsbeleg liefern können. Da beweisende prospektive Studien nicht durchgeführt werden können, sind entsprechende Hinweise – auch im Hinblick auf die pharmakodynamischen bzw. pharmakokinetischen Eigenschaften der jeweiligen Arzneimittel – dennoch als begründete Vorsichtsmaßnahmen zu sehen.

Tabelle 1: Übersicht über Arzneimittel, die bei großer Hitze problematisch sein können (Liste nicht abschließend) [1]

Unerwünschter Effekt, der bei Hitze und/oder damit einhergehender Dehydratation problematisch sein kann	Beispiele
Arzneimittel, die eine Dehydratation verschlimmern und/oder Störungen im Elektrolythaushalt bewirken können	<ul style="list-style-type: none">▪ Diuretika (insbesondere Schleifen- und Thazididiuretika)
Arzneimittel, die die Nierenfunktion beeinflussen können	<ul style="list-style-type: none">▪ NSAR (traditionelle und COX-2-selektive NSAR sowie ASS > 500 mg/d)▪ AT-II-Antagonisten▪ Sulfonamide▪ Indinavir▪ Aliskiren▪ Gliptine, GLP-1-Analoga▪ Grundsätzlich alle Wirkstoffe, die nephrotoxisch sein können (z. B. Aminoglykoside, Ciclosporin, Tacrolimus, jodhaltige Kontrastmittel)
Arzneimittel, die bei Dehydratation eine verminderte renale Clearance aufweisen können	<ul style="list-style-type: none">▪ Lithium▪ Antiarrhythmika, Digoxin▪ Biguanide, Sulfonylharnstoffe▪ Fibrate

Unerwünschter Effekt, der bei Hitze und/oder damit einhergehender Dehydratation problematisch sein kann	Beispiele
Arzneimittel, die die Wärmeabgabe behindern können (zentral oder peripher, z. B. durch Vasokonstriktion)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuroleptika ▪ Serotoninerge Wirkstoffe (z. B. SSRIs, SNRIs, Triptane, Tramadol) ▪ Substanzen mit parasympholytischer (= anticholinerger) Wirkung (z. B. Antihistaminika der 1. Generation, Tiotropium, Memantin, Scopolamin) ▪ Substanzen mit sympathomimetischer Wirkung (z. B. Ergotamin-Derivate, Triptane)
Arzneimittel, die eine Hyperthermie induzieren können	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuroleptika ▪ Serotoninerge Wirkstoffe ▪ Schilddrüsen-Hormone
Arzneimittel, die die Auswirkungen von Hitze verschlimmern können	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihypertensiva ▪ Substanzen mit vigilanzmindernder Wirkung

Haltbarkeit von Arzneimitteln bei Hitze

Wärmeempfindliche Arzneimittel wie Biologika oder Insuline sind bei Temperaturen zwischen +2 und +8 °C aufzubewahren. Wenn diese aus dem Kühlschrank entnommen werden, ist für eine begrenzte Zeitdauer eine Lagerung bei bis zu +25 °C möglich. Hierzu finden sich in den Fachinformationen der jeweiligen (beispielhaft aufgelisteten) Arzneimittel unterschiedliche Angaben:

- Enbrel® Injektionslösung in Fertigspritze: Enbrel® kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu vier Wochen bei Temperaturen bis maximal 25 °C aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. Enbrel® muss vernichtet werden, wenn es nicht innerhalb von vier Wochen nach Entnahme aus der Kühlung verwendet wird [2].
- Humira® Injektionslösung in Fertigspritze: Eine einzelne Humira®-Fertigspritze darf für bis zu 14 Tage bei Temperaturen bis zu maximal 25 °C gelagert werden [2].
- Human- und Analoginsuline: Ungeöffnete Durchstechflaschen im Kühlschrank aufbewahren (2-8 °C). Nach erstmaligem Gebrauch ist – je nach Produkt – eine Lagerung bei maximal 25-30 °C für vier bis sechs Wochen möglich [2].

Bezüglich der Thermostabilität von Impfstoffen verweisen wir auf unseren Artikel im Verordnungsforum Ausgabe 24 [4].

Bei nicht-biologischen Wirkstoffen existiert bisweilen die Vorgabe, dass sie bei Raumtemperatur (15-25 °C oder, falls so vermerkt, 15-30 °C) aufbewahrt werden sollen [3]. Nach heutigem Kenntnisstand beeinträchtigt eine punktuelle Überschreitung dieser Temperaturen, beispielsweise bei einer Hitzewelle, die Stabilität nicht, sofern die Überschreitung nicht länger als ein paar Tage bis Wochen anhält [1].

Bei Arzneimitteln, für die keine besonderen Vorgaben zur Lagerungstemperatur existieren, liegen zumindest Stabilitätsuntersuchungen vor, die eine Haltbarkeit über sechs Monate bei einer Temperatur von 40 °C belegen [1]. Eine Exposition gegenüber großer Hitze (z. B. im Auto) oder direktem Sonnenlicht sollte unbedingt vermieden werden [3].

Besondere Darreichungsformen wie Suppositorien, Ovula oder Cremes erfordern besondere Sorgfalt hinsichtlich der Lagerung bei sommerlicher Hitze. Empfohlen wird eine äußerliche Überprüfung des Arzneimittels. Bei sichtbarer Veränderung des Erscheinungsbildes (z. B. Verflüssigung, Verfärbung, Geruchsentwicklung) wird aufgrund einer potenziell gestörten Galenik von einer Anwendung abgeraten, auch wenn die eigentliche Wirksubstanz möglicherweise noch unverändert geblieben ist [1, 3]. Auch Verfärbungen oder Risse bei Tabletten sowie Ausflockung oder Trübung bei Flüssigkeiten können Anzeichen für unerwünschte Veränderungen sein. Bei entsprechender Beobachtung wird dem Patienten im Zweifelsfall empfohlen, bei der Apotheke nachzufragen [3].

Fazit

- Diuretika können eine Dehydratation beschleunigen.
- Nierenschädigende Substanzen (z. B. NSAR) können bei Dehydratation das Risiko renaler Komplikationen erhöhen.
- Bei Lithium und Digoxin kann eine dehydratationsbedingte Verminderung der renalen Clearance die Elimination einschränken.
- Vasokonstringierende Wirkstoffe können die Thermoregulation beeinträchtigen.
- Neuroleptika oder serotoninerge Substanzen können eine Hyperthermie induzieren.
- Blutdrucksenkende oder vigilanzmindernde Medikamente können Gegenreaktionen behindern, die normalerweise den Körper bei großer Hitze schützen helfen.
- Hohe Temperaturen können die Haltbarkeit von Medikamenten (z. B. Insulin, Salben, Zäpfchen, Ovula) beeinträchtigen.

Literatur

- [1] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Mise au point sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur (Dossier der französischen Arzneimittelbehörde). Mai 2017. www.ansm.sante.fr
- [2] www.fachinfo.de
- [3] Bundesministerium für Gesundheit: Arzneimittel richtig aufbewahren und entsorgen. 20. April 2018. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/arzneimittelentsorgung-und-aufbewahrung.html>
- [4] Thermostabilität von Impfstoffen. Verordnungsforum 2012; 24: 37

G6PD-Mangel und seine Bedeutung bei Migranten

Schätzungsweise 400 Millionen Menschen weltweit tragen eine Mutation im G6PD-Gen, die mit Enzymmangel assoziiert ist [2]. Dabei bestehen ausgeprägte ethnische und geografische Unterschiede. Die arzneimittelinduzierte Hämolyse wird als die wichtigste unerwünschte klinische Folge eines Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-(G6PD-) Mangels angesehen [1]. Nähere Details erfahren Sie im folgenden Artikel.

Ein neunjähriger Flüchtling aus Syrien wurde aus einem niederländischen Aufnahmezentrum in die Notfallabteilung eines Krankenhauses geschickt, weil Fieber, Ikterus und dunkler Urin aufgefallen waren. Seine medizinische Vorgeschichte war weitgehend unbekannt. Die Sauerstoffsättigung betrug 81 % und besserte sich unter 100 % Sauerstoffgabe nicht. Anhand der Laboruntersuchung wurde eine akute hämolytische Anämie festgestellt. Malaria-Erreger im Blut wurden nicht gefunden. Drei Tage zuvor hatte er offenbar Fava-Bohnen (*Vicia faba*, Synonyme: Ackerbohne, Saubohne, Große Bohne) gegessen. Die Verdachtsdiagnose eines G6PD-Mangels wurde anhand deutlich reduzierter G6PD-Aktivität in seinen Erythrozyten bestätigt. Er erhielt eine Erythrozyten-Transfusion, die zu klinischer und hämatologischer Besserung führte [15].

Die Befragung im familiären Umkreis ergab weiter, dass eine sechsjährige Nichte des Patienten ebenfalls zunehmend ikterisch wurde und dunklen Urin produzierte, nachdem auch sie Fava-Bohnen gegessen hatte. Ihre körperliche Untersuchung und die Vitalparameter waren ansonsten unauffällig. Sie hatte eine leichte Hämolyse. Es stellte sich heraus, dass sie eine heterozygote Trägerin des G6PD-Mangels war. Eine therapeutische Intervention war nicht erforderlich [15].

Was ist G6PD-Mangel?

G6PD-Mangel stellt den häufigsten menschlichen Enzymdefekt dar und ist eine der häufigsten genetischen Störungen weltweit [2]. Er wurde als solcher erstmals im Jahr 1956 beschrieben, nachdem Patienten nach Erhalt des Malariamittels Primaquin eine Hämolyse entwickelt hatten [5]. Erst nach dieser Entdeckung wurde schnell klar, dass G6PD-Mangel als erbliche Eigenschaft mindestens den drei

folgenden Erkrankungen zugrunde liegt, die zuvor keinen Zusammenhang zu haben schienen:

- Favismus,
- schwerer Neugeborenenikterus,
- arzneimittelinduzierte hämolytische Anämie.

Bereits Pythagoras von Samos, den meisten eher als Mathematiker bekannt, hatte – ohne Kenntnis der genetischen Zusammenhänge – schon im 5. Jahrhundert v. Chr. berichtet, dass Fava-Bohnen für Menschen gefährlich oder gar tödlich sein können [6].

Der G6PD-Mangel ist an das X-Chromosom gebunden. Daraus ergibt sich, dass eine Erkrankung weit überwiegend beim männlichen Geschlecht diagnostiziert wird und dass bei heterozygoten Frauen ein Mosaik-Muster der Erythrozyten auftritt. Die Häufigkeiten bei einem in Frankreich durchgeführten Neugeborenen-Screening lagen bei 6 % (Jungen) bzw. 1 % (Mädchen) [16]. G6PD-Mangel ist prävalent in Afrika (1 - 30,7%), China (1,6 - 9,0%) und Südostasien (3,1 - 28,5 %), jedoch selten in Japan (< 1%). In Nordamerika ist er überwiegend auf Einwanderer beschränkt [1, 12].

Biochemische Funktion der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6PD)

Die G6PD ist Teil des normalen Kohlenhydratstoffwechsels. Sie katalysiert die Umwandlung von Glucose-6-phosphat in 6-Phosphogluconolacton und reduziert zugleich NADP⁺ (Nicotinamidadenindinukleotidphosphat, oxidierte Form) zu NADPH (Nicotinamidadenindinukleotidphosphat, reduzierte Form). In Zellen vermittelt NADPH antioxidative Eigenschaften. Die G6PD spielt daher bei der Aufrechterhaltung der Integrität der Erythrozyten und ihrem Schutz gegen oxidative Schädigung eine wichtige Rolle [1].

Die World Health Organization (WHO) unterscheidet – je nach Ausmaß des Enzymmangels und Schwere der Hämolyse bei Einwirkung eines oxidativen Stresses – mehrere Typen eines G6PD-Mangels [8]. Im vorliegenden Kontext

sind die Klasse-II-Varianten mit dem mediterranen Typ als klassischem Beispiel am wichtigsten; sie werden in der Mittelmeerregion und im Nahen Osten besonders häufig gefunden [8]. Die Mehrheit der im Kreislauf zirkulierenden Erythrozyten hat eine schwer defiziente G6PD-Aktivität und wird bei Exposition gegenüber einer oxidativen Schädigung hämolysiert. Bei fehlendem oxidativen Stress tritt Hämolyse typischerweise nicht auf und es fehlen Anämie oder Retikulozytose [8].

G6PD-Mangel ist zunächst keine allgemein schwere Erkrankung. Er ist meist asymptomatisch, prädisponiert jedoch zu schwerem Neugeborenenikterus und zu akuter hämolytischer Anämie nach Exposition mit exogenen Agenzien wie Infektion, Fava-Bohnen und einigen Arzneimitteln [4].

Die schwere Hämolyse, die mit G6PD-Mangel assoziiert ist, ist typischerweise akut und unvorhersehbar. Sie tritt infolge einer Exposition mit einem „hämolytischen Trigger“ wie der Verwendung von Fava-Bohnen (Favismus), Henna (das als Kosmetikum auch als Haarfärbemittel oder zum Tätowieren verwendet wird [9, 10]) und bestimmten Arzneimitteln (siehe unten) auf. Außerdem sind auch Infektionen als Trigger für eine akute Hämolyse dokumentiert worden [7, 11].

Die Diagnostik eines G6PD-Mangels basiert letztendlich auf der Bestimmung der G6PD-Enzymaktivität, indem die Produktion von NADPH aus NADP⁺ spektrophotometrisch analysiert wird [2]. Die Diagnostik eines G6PD-Mangels sollte zusammen mit einem spezialisierten Labor erfolgen, das nötige Entscheidungen für eine Stufendiagnostik selbstständig treffen kann, um einen korrekten Befund zu erstellen. Die Diagnostik umfasst Hämolysezeichen, erhöhte Retikulozytenzahl, einen negativen Coombs-Test sowie die Enzymaktivität und die genetische Analyse [12].

G6PD-Mangel und Malaria

Besondere Bedeutung kommt dem G6PD-Mangel im Zusammenhang mit Malaria zu. Die Erreger von Malaria (z. B. *Plasmodium falciparum*) nutzen Erythrozyten zur Vermehrung in Wirtsorganismen. Die durch den G6PD-Mangel bedingte kürzere Lebensdauer der Erythrozyten sorgt für geringere Vermehrungschancen der Erreger. Bereits vor einem halben Jahrhundert wurde gezeigt, dass bei Mädchen mit akuter *Plasmodium-falciparum*-Malaria in Nigeria die Parasiten-Rate in normalen Erythrozyten 2- bis 80-mal höher war als in G6PD-defizienten Erythrozyten. Das könnte der Mechanismus sein, über den ein G6PD-Mangel bei heterozygoten Frauen einen selektiven Vorteil gegen Malaria bringen kann [3]. Verschiedene Feldstudien in Afrika haben anschließend übereinstimmend ergeben, dass schwere Malaria bei Kindern mit G6PD-Mangel seltener bzw. mit niedrigerer Parasitämie als bei Kindern ohne G6PD-Mangel vorkommt [4].

Favismus

Favismus ist bei weitem die häufigste Form der G6PD-Mangel-bezogenen akuten hämolytischen Anämie [6]. Pflanzen der Fava-Bohnen (*Vicia faba*, Synonyme: Ackerbohne, Saubohne, Große Bohne) enthalten Vicin und Convicin. Diese Verbindungen werden von Glucosidasen, die sowohl in den Bohnen als auch im Gastrointestinaltrakt vorkommen, hydrolysiert und setzen so die entsprechenden Aglykone Divicin und Isouramil frei. Diese Verbindungen können eine Favismus-Attacke auslösen [6].

In Erythrozyten mit normaler G6PD-Aktivität sichert die G6PD – als eines der zwei ersten Enzyme des Pentosephosphat-Stoffwechselweges – ein hinreichendes Angebot an NADPH, das seinerseits Glutathion regeneriert. Die Regeneration von Glutathion ist von besonderer Bedeutung, weil es von reaktiven Sauerstoffspezies oxidiert wird. Letztere werden von Divicin und Isouramil gebildet. In Erythrozyten mit reduzierter G6PD-Aktivität ist die NADPH-Produktion limitiert und reicht zur Glutathion-Regeneration

nicht aus. Glutathion wird jedoch dringend benötigt, um den Überschuss der reaktiven Sauerstoffspezies zu bewältigen. Die oxidative Schädigung der Erythrozyten führt zur Hämolyse [6].

Neugeborenenikterus

Die American Academy of Pediatrics (AAP) betrachtet in ihrer Leitlinie des Jahres 2004 die Hämolyse als einen Hauptrisikofaktor in der Entwicklung schwerer Hyperbilirubinämie. Hämolyse bei Neugeborenen kann aufgrund immunvermittelter und nicht-immunvermittelter Zustände entstehen. Unter den letzteren hat der G6PD-Mangel, der signifikant mit der Entwicklung schwerer Hyperbilirubinämie und Bilirubin-induzierter neurologischer Dysfunktion (BIND) assoziiert ist, die höchste Prävalenz [7].

Arzneimittelinduzierte hämolytische Anämie

Welche Arzneimittel sollten bei G6PD-Mangel gemieden werden? Ein allgemeiner Konsens über eine entsprechende Liste existiert nicht. Keine Liste beansprucht vollständig zu sein. Zwischen verschiedenen Quellen gibt es Unterschiede in der Bewertung des Risikogrades bei einzelnen Substanzen [1]. Eine Literaturübersicht kommt zu dem Schluss, dass im Lauf der Zeit viele Stoffe irrtümlich als Hämolyse-auslösend aufgeführt wurden, weil diese während einer durch Infektion verursachten Hämolyse-Episode angewandt wurden [1].

Die G6PD Deficiency Favism Association stellt auf ihrer Website [13], neben vielen anderen wertvollen Informationen zum G6PD-Mangel, eine Liste derjenigen Arzneimittel zur Verfügung, die bei G6PD-Mangel nach heutigem Stand als unsicher angesehen werden. Diese Liste gibt einen umfassenden Überblick und benennt Schweregrade des Risikos durch den jeweiligen Wirkstoff unter Berücksichtigung des G6PD-Mangel-Genotyps.

Solide Evidenz für ein Verbot bei G6PD-Mangel wurde in einer Literaturübersicht [1] nur für eine kleine Anzahl derzeit verwendeter Mittel gefunden (Tabelle 1, linke Spalte). Weitere Arzneimittel, die zumindest von einer Quelle als unsicher angesehen werden, können jedoch nach der

genannten Übersicht [1] G6PD-defizienten Patienten in normaler therapeutischer Dosis wahrscheinlich sicher gegeben werden (Tabelle 1, rechte Spalte).

Tabelle 1: Übersicht über unsichere (links) und wahrscheinlich sichere Arzneimittel (rechts) bei G6PD-defizienten Personen.

Unsichere Arzneimittel bei G6PD-defizienten Patienten [1]	Wahrscheinlich sichere Arzneimittel bei G6PD-defizienten Patienten [1]
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapson ▪ Methylthioniumchlorid (Methylenblau) ▪ Nitrofurantoin ▪ Primaquin ▪ Rasburicase ▪ Toloniumchlorid (Toluidinblau) <p>Darüber hinaus werden die Glaukom-Mittel Dorzolamid, Brinzolamid und Acetazolamid von der G6PD Deficiency Favism Association [13, 14] als für Patienten mit G6PD-Mangel kontraindiziert geführt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acetylsalicylsäure ▪ Aminophenazon ▪ Antipyrin ▪ Ascorbinsäure (Vitamin C) ▪ Chinin ▪ Chloramphenicol ▪ Ciprofloxacin ▪ Cotrimoxazol (Trimethoprim + Sulfamethoxazol) ▪ Furazolidon ▪ Glibenclamid ▪ Isoniazid ▪ Isosorbiddinitrat ▪ Metamizol (Novaminsulfon) ▪ Norfloxacin ▪ Nalidixinsäure ▪ Mepacrin ▪ Paracetamol ▪ Succimer (Dimercaptobernsteinsäure, DMSA) ▪ Sulfacetamid ▪ Sulfanilamid ▪ Sulfasalazin ▪ Sulfisoxazol ▪ Tiazosulfon

Die Arzneimittel, für die keine Evidenz verfügbar ist, die einer Anwendung bei Patienten mit G6PD-Mangel entgegensteht [1], sind: Antazolin, Benzhexol, Chlorguanidin, Colchicin, Diphenylhydramin, Doxorubicin, Levodopa, p-Aminosalicylsäure, p-Aminobenzoessäure (PABA), Phenacetin, Phenylbutazon, Phenytoin, Probenecid, Procainamid, Pyrimethamin, Streptomycin, Sulfacytin, Sulfadiazin, Sulfaguandin, Sulfamerazin, Sulfamethoxyipyridazin, Tiapropensäure, Tripeleminin, Vitamin K und Derivate.

Die Fachinformation eines Arzneimittels sollte beachtet werden, wenn es einem Patienten mit G6PD-Mangel verordnet werden soll.

Therapie

Eine kurative Therapie des G6PD-Mangels steht nicht zur Verfügung.

Präventiv steht die Meidung der oxidativen Stressoren bei Patienten mit bekanntem G6PD-Mangel im Vordergrund [2]. Der anamnestischen Berücksichtigung der Diagnose, soweit sie den Trägern und Angehörigen bekannt ist, sowie der Erkennung und Behandlung einer Hämolyse kommt somit Bedeutung zu.

Was folgt für die Betreuung von Migranten?

Im Rahmen der Migration ist hierzulande nun mit einer höheren Zahl von Patienten mit G6PD-Mangel zu rechnen als dies bislang der Fall war, weil die Prävalenz in den Herkunftsländern höher ist als in Deutschland [12]. Da der G6PD-Mangel asymptomatisch bleibt, solange ein oxidativer Stressor fehlt, ist der G6PD-Mangel beim überwiegenden Teil dieser Patienten vorab nicht bekannt. Wenn eine Hämolyse auftritt, ist deren Erkennung und adäquate Therapie wichtig.

Konsequenzen können sich auch z. B. für den Speiseplan (Bohnen-Gerichte) in Migranten-Aufnahmestellen ergeben. Dies zeigt der illustrative Fall des neunjährigen Flüchtlings aus Syrien [15].

Anhand vorliegender Flüchtlingszahlen wurde zum Beispiel für die Niederlande errechnet, dass im Jahr 2015 zwischen 1.651 und 4.840 Träger einer G6PD-Genmutation dort wohnhaft wurden [11].

Die Angehörigen des Gesundheitswesens, die Migranten betreuen, sollten Symptome dieser in Westeuropa bislang noch eher seltenen genetischen Besonderheit sowie die möglichen Auslöser (z. B. Bohnen) hämolytischer Krisen kennen [15].

Fazit

- Infolge der Zuwanderung von Migranten aus Gebieten mit höherer Prävalenz eines G6PD-Mangels ist in Deutschland mit einer wachsenden Zahl von Personen mit dieser Besonderheit zu rechnen.
- Eine Hämolyse aufgrund eines G6PD-Mangels kann durch Arzneimittel mit oxidierender Wirkung, durch den Verzehr von Fava-Bohnen und durch Infektionen ausgelöst werden.
- Die Erkrankungsschwere ist variabel, aber meist mild [12].

Literatur

- [1] Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R et al.: Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. An evidence-based review. *Drug Saf* 2010; 33(9): 713-26
- [2] Cappellini MD, Fiorelli G: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 371(9606): 64-74
- [3] Luzzatto L, Usanga FA, Reddy S: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient red cells: resistance to infection by malarial parasites. *Science* 1969; 164(3881): 839-42
- [4] Luzzatto L: G6PD deficiency: a polymorphism balanced by heterozygote advantage against malaria. *Lancet Haematol* 2015; 2(10): e400-1
- [5] Alving AS, Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE: Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science* 1956; 124(3220): 484-5
- [6] Luzzatto L, Arese P: Favism and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 2018; 378(1): 60-71
- [7] Wong RJ, Stevenson DK: Neonatal hemolysis and risk of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Sem Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 26e30
- [8] Glader B: Diagnosis and management of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. UpToDate 2014. <https://www.uptodate.com>
- [9] Kheir A, Gaber I, Gafer S, Ahmed W: Life-threatening haemolysis induced by henna in a Sudanese child with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *East Mediterr Health J* 2017; 23(1): 28-30
- [10] Badoni Semval R, Semwal DK, Combrinck S, Cartwright-Jones C, Viljoen A: Lawsonia inermis L. (henna): ethnobotanical, phytochemical and pharmacological aspects. *J Ethnopharmacol* 2014; 155(1): 80-103
- [11] Beutler E: G6PD deficiency. *Blood* 1994; 84(11): 3613-36
- [12] Zur B: Zunahme genetisch determinierter Anämien durch Migration in Deutschland. *Internist* 2016; 57: 444-51. Erratum: *Internist* 2016; 57: 626-7
- [13] G6PD Deficiency Favism Association (Associazione Italiana Favismo). https://www.g6pd.org/en/G6PDDeficiency/SafeUnsafe/DaEvitare_ISS-it
- [14] MarinEyes: Glaucoma medications. <http://marineyes.com/vision-care/glaucoma/glaucoma-medications>
- [15] Heuvel EALVD, Baaui A, Mensink-Dillingh SJ, Bartels M: A rare disorder or not? How a child with jaundice changed a nationwide regimen in the Netherlands. *J Community Genet* 2017; 8(4): 335-9
- [16] Kaddari F, Sawadogo M, Sancho J et al.: Neonatal screening of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in umbilical cord blood. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004; 62(4): 446-50

Update Asthma und COPD



Im Hinblick auf chronische Atemwegserkrankungen gab es eine ganze Reihe von Änderungen, die auch die medikamentöse Therapie betreffen. Zum einen existieren seit einigen Monaten neue S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Asthma und der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung COPD, zum anderen erscheint demnächst eine neue nationale Leitlinie für Asthma. Wir fassen im Folgenden die Inhalte der S2k-Leitlinien zusammen.

Die richtige Diagnose mit einer klaren **Abgrenzung** zwischen **Asthma bronchiale** und **COPD** steht vor der richtigen Therapie. Bei vielen Asthmapatienten ist eine Obstruktion teilweise bis vollständig reversibel, bei Patienten mit COPD ist die Reversibilität hingegen meist geringer ausgeprägt.

Tabelle 1: Typische Merkmale von Asthma und COPD bei Erwachsenen

Merkmal	Asthma	COPD
Alter bei Erstdiagnose	häufig: Kindheit, Jugend	nicht vor der 6. Lebensdekade
Tabakrauchen	kein direkter Kausalzusammenhang; Verschlechterung durch Tabakrauchen möglich	direkter Kausalzusammenhang
Hauptbeschwerden	anfallsartig auftretende Atemnot	Atemnot bei Belastung
Verlauf	variabel, episodisch	meist progredient
Allergie	häufig	kein direkter Kausalzusammenhang
Obstruktion	variabel, reversibel, oft aktuell nicht vorhanden	immer nachweisbar
Diffusionskapazität	normal	erniedrigt
Bluteosinophile	häufig erhöht	meist normal
Reversibilität der Obstruktion	diagnostisches Kriterium, oft voll reversibel	nie voll reversibel
Überempfindlichkeit der Atemwege	meist vorhanden	selten
Ansprechen der Obstruktion auf Glucocorticosteroide	regelmäßig vorhanden	selten

Asthma bronchiale

Die Diagnose Asthma bronchiale soll anhand der Anamnese, charakteristischer Symptome und der Befunde der Lungenfunktionsprüfungen gestellt werden. Bei jungen Kindern im Alter von zwei bis fünf Jahren, die zur Kooperation bei der Lungenfunktionsprüfung noch nicht in der Lage sind, ist die Diagnostik deutlich erschwert. Vorgabe ist, dass im letzten Jahr mindestens drei asthmatypische Episoden abgelaufen und dokumentiert sein müssen, dass hierbei auch Asthma-Medikamente angesprochen haben und zusätzliche Kriterien, zum Beispiel eine Atopie, gesichert sein müssen.

Was die Asthma-Leitlinie betrifft, folgt sie in vielen Punkten der internationalen GINA-Leitlinie, Global Initiative for Asthma, beispielsweise darin, dass inhalative Corticosteroide (ICS) wie Beclometason, Budesonid, Ciclesonid oder Fluticason verstärkt bereits in Stufe 1 gegeben werden können. Dies scheint auch schlüssig, beispielsweise für eine Pollenflugperiode, wenn ein Pollenasthma als gesichert unterstellt werden kann.

Ab Stufe 2 sollen ICS dagegen als regelmäßige Langzeittherapie eingesetzt werden. Schon in Stufe 1 wird die bedarfsweise Inhalation eines kurzwirksamen Betasympathomimetikums (SABA) empfohlen. Die alleinige Gabe von Betasympathomimetika, dazu äußert sich die neue Leitlinie sehr dezidiert, ändert am Verlauf einer Asthmaerkrankung nichts, im Gegenteil verschlimmert sich das Krankheitsbild nicht selten unter einer bedarfsgesteuerten Betasympathomimetikagabe, die letztendlich den Verlauf der Erkrankung nicht nur nicht verbessert, sondern Warnsymptome überfährt, Risiken übertüncht und so einen negativen Verlauf der allergischen Entzündung begünstigt [1].

Als kurzwirksames Betasympathomimetikum wird überwiegend Salbutamol eingesetzt [2]. In Stufe 3 kommt bei erwachsenen Patienten eine Kombination aus niedrigdosiertem ICS und langwirksamen Betasympathomimetika (LABA) wie Formoterol, Salbutamol oder Vilanterol zum Einsatz. Hier stehen in der Zwischenzeit auch eine Vielzahl von Fixkombinationen von Betasympathomimetika mit ICS zur Verfügung wie beispielsweise: Formoterol mit Budesonid (Symbiocort®, Duoresp Spiromax®), mit Beclometason

(Foster[®], Inuvair[®]), mit Fluticason (Flutiform[®]), oder Salmeterol mit Fluticason (Airflusal[®], Atmadisc[®], Rolenium[®], Serroflo[®], Viani[®]) sowie Vilanterol mit Fluticason (Relvar Ellipta[®]).

Neu ist, dass als **5. Stufe** das „**schwere Asthma**“ hinzugekommen ist, für das dann auch einige neue Therapieschritte integriert wurden, beispielsweise die Aufnahme von Tiotropium in den Medikamentenkorb bei gleichzeitigem Wegfall von Theophyllin. Tiotropium (Spiriva Respimat[®]) ist seit 2014 neben der Anwendung bei COPD auch als Zusatztherapie bei schwerem Asthma zugelassen. Der Einsatz von Biologika wie Anti-Immunglobulin-E-Antikörper (Anti-IgE, Omalizumab) und Anti-Interleukin-5-Antikörper (Anti-IL-5) wurde weiter konsequent ausgebaut [1].

Damit wird der Entwicklung der letzten zwei Jahre Rechnung getragen, in denen entsprechende Präparate zunehmend zum Einsatz kamen. Omalizumab (Xolair[®]) ist seit 2005 als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei schwerem persistierendem allergischem Asthma bei Kindern ab sechs Jahren, Jugendlichen sowie Erwachsenen zugelassen. Zur wirtschaftlichen Verordnungsweise ist der Therapiehinweis in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie zu beachten. Mittlerweile sind auch mehrere Präparate mit Anti-IL-5-Antikörpern wie Mepolizumab (Nucala[®]), Reslizumab (Cinqaero[®]) oder seit März dieses Jahres Benralizumab (Fasenra[®]) auf dem Markt, die allerdings unter sehr klar definierten Voraussetzungen verordnet werden können und sollen. Weitere Präparate werden in absehbarer Zeit folgen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sieht für Mepolizumab und Reslizumab in der frühen Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, basierend auf der gering ausgeprägten OCS-Dosisreduktion für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit einem oralen Corticosteroid (OCS) behandelt werden. Die Beschlüsse sind allerdings zeitlich befristet, da in der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Therapieeskalation mit Tiotropium nicht berücksichtigt wurde [3].

Für Benralizumab steht die Entscheidung des G-BA zur frühen Nutzenbewertung noch aus, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht

allerdings keinen Zusatznutzen für eine Therapie mit Benralizumab bei schwerem unkontrolliertem Asthma [4].

Orale Steroide sollen vor diesem Hintergrund in der Asthma-Therapie eher zurückgedrängt und möglichst auf den notfallmäßigen Einsatz über einen begrenzten Zeitraum hinweg reduziert werden.

Ausdrücklich ausgeführt wird in der Leitlinie, wie man an die **Ersteinstellung** von erwachsenen Patienten mit Asthma herangehen soll. Vorgeschlagen wird dies als „Step-up-Therapie“, bei der mit einer Medikation begonnen wird, die dem wahrscheinlichen Schweregrad angemessen ist und dann dem tatsächlichen Bedarf entsprechend weiter ausgebaut werden soll, oder als Step-down-Therapie, bei der man initial eher höher einsteigt, als es dem momentan wahrscheinlichen Schweregrad entspricht, um eine möglichst rasche Asthma-Kontrolle zu erzielen. Sobald dann eine gut kontrollierte Asthma-Einstellung erreicht ist, kann die Therapie entsprechend nach unten angepasst werden. Die Ersteinstellung bei Kindern und Jugendlichen sollte mit einem niedrig oder mittelhoch dosierten ICS begonnen werden, nur in Ausnahmen mit einer hochdosierten ICS- oder Kombinationstherapie.

Betont wird in der Leitlinie, dass jeder Patient geschult werden und auch einen schriftlichen **Therapieplan** erhalten soll, der außer der detailliert darzustellenden Medikation auch Hinweise zur Therapie-Intensivierung bei Verschlechterung der Asthma-Kontrolle enthält.

Auch zur allergenspezifischen **Immuntherapie** (SIT) macht die neue Leitlinie klare Aussagen und sieht die Hypo-sensibilisierung beim stabilen allergischen Asthma der Stufe 1 und 2 als weiteres Standbein der Therapie mit potenziell nachhaltiger Wirkung.

Eine ganze Reihe von Empfehlungen beschäftigt sich mit der **Inhalationstherapie**. Hingewiesen wird darauf, dass bei Verschreibung eines Inhalationssystems der Patient in dessen Gebrauch intensiv eingewiesen werden muss. Der richtige Einsatz von Inhalationsmedikamenten soll auch im Weiteren immer wieder überprüft und nachgebessert werden. Der Wechsel des Inhalationssystems sei nur vertretbar, wenn der Patient intensiv neu eingewiesen und die Notwendig-

keit einer eventuellen Dosisanpassung geklärt wird. Wenn irgend möglich, soll für die Langzeittherapie nur ein Inhalationssystem, also ein Typ eines Sprays oder Pulverinhalators eingesetzt werden, um zusätzliche Fehlerquellen zu minimieren. Über die medikamentöse Therapie hinaus werden eine ganze Reihe weiterer, überarbeiteter Aussagen zu vielerlei Aspekten der medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapie gemacht, so dass es sich sicher lohnt, sich die neue Leitlinie beispielsweise von der Seite der Atemwegsliga herunterzuladen und sich damit zu beschäftigen. Insbesondere sei dies auch Kollegen empfohlen, die Patientenschulungen im DMP Asthma durchführen beziehungsweise verstärkt mit Atemwegspatienten zu tun haben [1, 5].

COPD

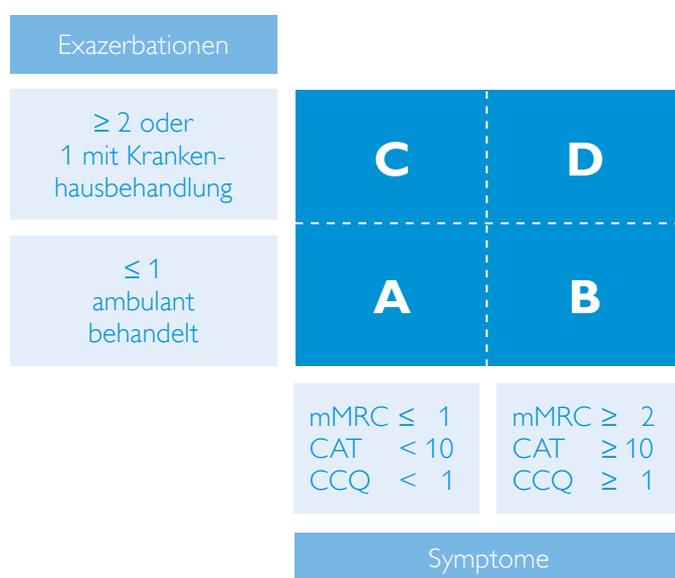
In den letzten Monaten haben sich auch hinsichtlich der Therapie der COPD durch Überarbeitung der Leitlinie einige neue Aspekte ergeben.

Das inhalative Rauchen ist der wesentliche und entscheidende Schadfaktor, der bei der COPD alle anderen Risiken überstrahlt. Es gilt als völlig unbestritten, dass der erste Schritt einer erfolgreichen Behandlung der COPD darin besteht, dass das inhalative Rauchen eingestellt wird. Dies betont auch die aktualisierte Leitlinie in aller Deutlichkeit. Passend dazu hat der G-BA nochmals klargestellt, dass die Raucherentwöhnung innerhalb des DMP COPD eine entscheidende Stellung hat, die sich auch darin ausdrückt, dass jedem Raucher, der im DMP COPD eingeschlossen ist, eine Raucherentwöhnung angeboten werden muss. Die Kosten für Arzneimittel, die im Rahmen einer Nikotinabhängigkeit verordnet werden, müssen weiterhin nicht übernommen werden. Bei der Raucherentwöhnung sind durch die hierfür eingesetzten Programme klare Vorgaben zu erfüllen, dies trifft im Moment auf drei bundesweit verbreitete und zertifizierte Programme zu.

Hinsichtlich der medikamentösen Versorgung hat sich in den letzten Jahren bereits angedeutet, dass die Gliederung nach dem Stufenschema und damit alleine nach Schweregrad einer COPD zunehmend ergänzt wird durch die Einbeziehung von Symptom-Scores beziehungsweise Exazerbationsraten. Die neu überarbeitete deutsche Leitlinie hat

die Schweregradeinteilung nach GOLD übernommen und zusätzlich die Betrachtung der Exazerbationen sowie des Symptom-Scores hinzugefügt, so dass aus dem reinen Stufenschema das A,- B-, C- und D-Schema geworden ist.

Abbildung 1: COPD – Einteilung in die Gruppen A, B, C und D



CAT = COPD assessment test
 CCQ = COPD control questionnaire
 mMRC = modified Medical Research Council

1. Exazerbationsrisiko

Die Anzahl der Exazerbationen wird anamnestisch erfasst. Mindestens eine stationär behandelte (schwere) oder mindestens zwei ambulant behandelte mittelschwere (Gabe von Antibiotika und/oder systemischen Corticosteroiden) Exazerbationen gelten als erhöhtes zukünftiges Risiko und werden den COPD Stadien C oder D zugeordnet. Patienten mit 0-1 mittelschwerer Exazerbation im Jahr werden in die Stadien A oder B eingeteilt.

2. Symptome

Symptome sollen mit Hilfe validierter Fragebögen gemessen und in zwei Kategorien eingeteilt werden: gering symptomatisch und höhergradig symptomatisch.

mMRC (modified Medical Research Council) Skala: Das wichtigste Symptom der COPD, die Belastungsdyspnoe, wird in einer 5-Stufenskala gemessen. Als wenig symptomatisch (Stadium A oder C) gelten die Stufen 0 und 1.

Komorbiditäten beeinflussen ebenfalls die Schwere der COPD, werden aber bei der Stadieneinteilung A, B, C und D bisher nicht berücksichtigt [6].

Auch die Planung der medikamentösen Therapie unterliegt dieser Einschätzung. Der Trend, ICS bei der Behandlung der COPD eher zurückhaltend zu nutzen, setzt sich fort. In den Stadien A und B ist der alleinige oder kombinierte Einsatz von LAMA und LABA Mittel der Wahl. Als langwirksame Anticholinergika (LAMA) stehen die Wirkstoffe Acclidinium (Eklira Genuair[®]), Glycopyrronium (Seebri Breezhaler[®]), Ipratropium (Atrovent[®]), Tiotropium (Spiriva[®], Braltus[®]) sowie Umeclidinium (Incruse[®]), als langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA) die Wirkstoffe Formoterol, Indacaterol (Onbrez Breezhaler[®]), Olodaterol (Striverdi[®]) sowie Salmeterol zur Verfügung. Für die langwirksamen Betasympathomimetika existiert eine Festbetragsgruppe, in der auch die Wirkstoffe Indacaterol und Olodaterol eingegliedert wurden, für Olodaterol hat der G-BA in der frühen Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen gesehen, da der Hersteller auf die Einreichung eines Dossiers und damit auf die Feststellung einer therapeutischen Verbesserung verzichtet hat [3].

Zur Therapie stehen auch Kombinationspräparate aus LABA und LAMA wie Vilanterol und Umeclidinium (Anoro[®]), Olodaterol und Tiotropium (Spiloto[®]), Formoterol und Acclidinium (Duaklir[®], Brimica[®]) sowie Indacaterol und Glycopyrronium (Ultibro[®]) zur Verfügung. Für diese Kombinationen wurden nach der frühen Nutzenbewertung Erstattungsbeträge festgelegt. Darüber hinaus sind bei Verordnung der Kombinationspräparate Rabattverträge zu berücksichtigen [3].

Durch eine Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von ICS oder auch Theophyllin für diese Patientengruppen mit relativ guter Lungenfunktion und eher seltenen Exazerbationen keinen zusätzlichen Nutzen zeigt. Dies ändert sich bei der eher gering belegten Gruppe C beziehungsweise der Gruppe D, in der zumindest für Patienten mit hohen Exazerbationsraten der zusätzliche Einsatz von

ICS zu erwägen ist. Hier stehen die schon oben erwähnten Fixkombinationen von LABA mit ICS zur Verfügung.

Dies gilt dann auch für den Einsatz der seit Kurzem verfügbaren 3-fach-Kombinationen aus LAMA/LABA/ICS wie beispielsweise Trimbow[®], einer Kombination aus Glycopyrroniumbromid (LAMA), Formoterol (LABA) und Beclometason (ICS). Diese Präparate sind allerdings noch zu kurz auf dem Markt, um bereits aussagekräftige Empfehlungen zu ermöglichen. Für welche Patienten Triple-Therapiekombinationen signifikante Vorteile im Vergleich zur Kombination LABA/LAMA bieten, ist noch zu klären.

Orale Steroide sollen möglichst vermieden beziehungsweise nur kurzfristig eingesetzt werden, auch Theophyllin und Roflumilast (Daxas[®]) führen ein eher zurückgezogenes Leben in speziellen Therapienischen.

Wichtig zur sachgerechten Einordnung der Frage nach Exazerbationen ist die Definition der Exazerbation, die in der Leitlinie neu formuliert wurde. Hiernach handelt es sich bei der COPD-Exazerbation um eine akute, über mindestens zwei Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome mit der Notwendigkeit einer zusätzlichen Therapie, klinisch gekennzeichnet durch Zunahme der Dyspnoe, des Hustens, des Sputumvolumens und der Sputumpurulenz. Unterschieden wird weiter zwischen leichten, mittelschweren, schweren und sehr schweren Exazerbationen. Während bei leichten und mittelschweren Exazerbationen in der Regel eine ambulante Weiterbehandlung gegebenenfalls unter zusätzlichem Einsatz oraler Steroide und von Antibiotika erfolgen kann, wird für schwere und sehr schwere Exazerbationen die vorübergehend stationäre Behandlung in einer möglichst spezialisierten stationären Einheit empfohlen.

Tabelle 2: medikamentöse Dauertherapie der COPD

Symptome (Ausmaße der Lungenfunktionseinschränkungen berücksichtigen)	Medikamentöse Therapie
wenig (z. B. CAT < 10)	keine SABA + SAMA (initial) LABA oder LAMA
viel (z. B. CAT ≥ 10) GOLD Gruppe B	LABA oder LAMA LABA + LAMA
Exazerbationen > 1 oder Exazerbation mit Hospitalisierung GOLD Gruppe C und D	
nicht vorbehandelt	LAMA oder LAMA + LABA
vorbehandelt	LAMA + LABA
Eskalation/Wechsel	<pre> graph TD A[LABA + ICS] --> B[LAMA + LABA + ICS] C[LAMA + LABA + ICS] --> D["± Roflumilast (Phänotyp chronische Bronchitis)"] </pre>

CAT = COPD assessment test
 GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
 ICS = inhalatives Corticosteroid
 LABA = langwirksames Betasympathomimetikum
 LAMA = langwirksames Anticholinergikum
 SABA = kurzwirksames Betasympathomimetikum
 SAMA = kurzwirksames Anticholinergikum

Weitere wichtige strukturelle Behandlungsmöglichkeiten der COPD, die in der Leitlinie ausdrücklich erwähnt und abgearbeitet werden, sind neben der obligaten Impfung gegen Grippe und gegebenenfalls Pneumokokken die strukturierte Patientenschulung sowie die Rehabilitation in hierfür geeigneten Fachkliniken. Die stationäre Reha, gegebenenfalls ergänzt durch ambulante Rehamassnahmen, ist in ihrer Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittener COPD klar belegt und der medikamentösen Therapie mehr als ebenbürtig. Auf weitere Maßnahmen bei COPD wie beispielweise volumenverkleinernde Operationen beziehungsweise den Einsatz von sogenannten Ventilen oder Coils zur Abschaltung überblähter Lungenanteile soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden [6].

Fazit

- Die neue Asthma-Leitlinie folgt in vielen Punkten der internationalen GINA-Leitlinie 2017. ICS werden verstärkt bereits in Stufe 1 gegeben, die Stufe 5 ist für das schwere Asthma hinzugekommen. Zur Therapie des schweren Asthmas wurde Tiotropium, das seit 2014 eine Zulassung für diese Indikation hat, aufgenommen bei gleichzeitigem Wegfall von Theophyllin. Die Therapie mit Biologika wie dem Anti-IgE-Wirkstoff Omalizumab (Xolair®) und insbesondere den Anti-IL-5-Wirkstoffen Mepolizumab (Nucala®), Reslizumab (Cinqaero®) oder seit März dieses Jahres Benralizumab (Fasenra®) wird ausgebaut. Der G-BA sieht für Mepolizumab und Reslizumab in der frühen Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, für Benralizumab steht die Bewertung noch aus.
- Wie bereits beim Asthma zu beobachten war, wird auch in der Behandlung der COPD zunehmend ein Trend zur Individualisierung der Therapie sichtbar. Medikamentöse Therapie und nicht-medikamentöse Maßnahmen werden nicht mehr nur nach Lungenfunktion titriert, sondern unterliegen einer komplexen Steuerung, an der neben der Lungenfunktion auch eine Reihe anderer Parameter, insbesondere die Exazerbationsrate und der körperliche Zustand des Patienten beteiligt sind. Für Patienten der Gruppe D mit hohen Exazerbationsraten, bei denen der zusätzliche Einsatz von topischen Steroiden (ICS) zu erwägen ist, stehen seit Kurzem 3-fach-Kombinationen aus LAMA/LABA/ICS zur Verfügung. Für welche Patienten Triple-Therapiekombinationen signifikante Vorteile im Vergleich zur Kombination LABA/LAMA bieten, ist allerdings noch zu klären.

Literatur

- [1] S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf
- [2] Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J: Arzneiverordnungsreport 2017
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss, Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>
- [4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Dossierbewertung A18-11 Benralizumab vom 09.05.2018. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2018/a18-11-benralizumab-asthma-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.8915.html>
- [5] <https://www.atemwegsliga.de/asthma.html>
- [6] S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf

Neue Onkologika: Studien unzureichend

Nachdruck aus: *Der Arzneimittelbrief* 51, Januar 2017

Neu zugelassene onkologische Wirkstoffe – bei der Mehrzahl werden für Patienten relevante Endpunkte unzureichend untersucht.

Zusammenfassung: Etwa zwei Drittel der zwischen 2008 und 2012 von der FDA erteilten Zulassungen für onkologische Wirkstoffe basieren auf Surrogatendpunkten, die meist nicht mit einer Verlängerung des Überlebens oder Verbesserung der Lebensqualität korrelieren. Deshalb wird zu Recht gefordert, dass nach der Zulassung konsequenter als bisher die Wirksamkeit neuer onkologischer Wirkstoffe unter Alltagsbedingungen in klinischen Studien weiter untersucht und ihre Sicherheit (z. B. im Rahmen von Risikomanagementprogrammen, Spontanmeldesystemen und/oder Registern) intensiver überwacht wird. Darüber hinaus muss aber auch verstärkt über Maßnahmen nachgedacht werden, wie der zunehmend unseriösen Preisbildung für onkologische Wirkstoffe durch pharmazeutische Unternehmer begegnet werden kann, vor allem bei Wirkstoffen, für die überzeugende Belege für eine Verlängerung des Überlebens bzw. Verbesserung der Lebensqualität vor und/oder nach der Zulassung fehlen.

Die für die Zulassung für Arzneimittel relevanten („pivotal“) klinischen Studien werden derzeit in der Onkologie fast ausschließlich von pharmazeutischen Unternehmern (pU) konzipiert, gesponsert, ausgewertet und mit Hilfe von kommerziellen Schreibagenturen publiziert [1]. Sie verfolgen in erster Linie das Ziel, schnell die Marktzulassung für einen neuen, meist sehr teuren Wirkstoff zu erhalten. Verschiedene Untersuchungen haben in den letzten Jahren auf wesentliche Defizite in klinischen Studien hingewiesen, die von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und/oder der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zugelassene onkologische Arzneimittel betreffen. Kritisiert wurden vor allem:

- das Studiendesign (meist Verwendung von Surrogaten wie Ansprechrate und progressionsfreies Überleben als primären Endpunkt),
- die häufig zu restriktiv definierten Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten,
- der vorzeitige Abbruch der Studien mit Wechsel der Patienten aus der Kontrollgruppe in den experimentellen Arm,
- die kurzen Zeiträume der Nachbeobachtung in klinischen Studien sowie
- die starke Zunahme beschleunigter Zulassungsverfahren in der Onkologie [2-5].

Onkologen und Mitarbeiter des National Cancer Institute in den USA haben 2015 alle onkologischen Wirkstoffe analysiert, deren Zulassung durch die FDA im Zeitraum zwischen Januar 2008 und Dezember 2012 auf Surrogatendpunkten basierte. Ermittelt werden sollte, ob nach der Zulassung weitere klinische Studien publiziert wurden und eine Verlängerung des Überlebens durch die neuen Wirkstoffe gezeigt werden konnte [4]. Zu diesem Zweck wurde eine systematische Literatursuche im August 2015 durchgeführt, in der 54 Zulassungen identifiziert wurden, von denen 36 onkologische Wirkstoffe (67 %), basierend auf einem Surrogatendpunkt, zugelassen wurden – vorwiegend Ansprechrate (response rate = RR; 53 %) bzw. progressionsfreies oder erkrankungsfreies Überleben (progression-free survival = PFS; disease-free survival = DFS; 47 %). Nach einem medianen Zeitraum der Nachbeobachtung von 4,4 Jahren konnte in randomisierten kontrollierten Studien nur bei fünf der insgesamt 36 onkologischen Wirkstoffe eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden. Bei allen beschleunigt zugelassenen (n = 15, 100 %) und bei 21 von 39 regulär zugelassenen Onkologika (54 %) basierte die Zulassung auf einem Surrogatendpunkt.

Bei den 18 onkologischen Wirkstoffen, für die in klinischen Studien keine Verlängerung des Gesamtüberlebens (overall survival = OS) – ausgewertet als primärer oder sekundärer Endpunkt – nachgewiesen werden konnte, wurde jetzt von US-amerikanischen Wissenschaftlern des National Center for Health Research anhand einer Literatursuche in PubMed untersucht, ob diese Wirkstoffe zumindest die Lebensqualität der onkologischen Patienten positiv beeinflussten [6]. Außerdem wurden für jeden Wirkstoff die jährlichen Therapiekosten für Medicare berechnet, die öffentliche und bundesstaatliche Krankenversicherung innerhalb des Gesundheitssystems der USA für ältere oder behinderte Bürger. Nur bei 31 von insgesamt 466 identifizierten Artikeln zu klinischen Studien mit diesen Wirkstoffen wurde das von den Autoren gewählte Einschlusskriterium – Verwendung einer validierten Methode zur Messung der Lebensqualität – erfüllt. Darüber hinaus wurden Zusammenfassungen der FDA in Zusammenhang mit der Zulassung ausgewertet, die für 15 der insgesamt 18 Arzneimittel öffentlich zugänglich waren. Von insgesamt 6 neu zugelassenen Wirkstoffen lagen Ergebnisse zur Lebensqualität im Vergleich zu einem anderen Wirkstoff vor, wobei nur für einen Wirkstoff (Crizotinib [7]) eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden konnte. Bei zwei Wirkstoffen fanden sich keine Unter-

schiede in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe und bei drei Wirkstoffen waren die Ergebnisse nicht eindeutig (z. B. sowohl Verbesserung als auch Verschlechterung der Lebensqualität oder kein statistisch signifikanter Unterschied). Bei zwei der untersuchten Wirkstoffe (Peginterferon alfa-2b und Cabozantinib [8]), die in klinischen Studien mit Placebo bzw. ausschließlich Beobachtung verglichen wurden, verschlechterte sich sogar die Lebensqualität.

Bei den 18 onkologischen Arzneimitteln ohne Verlängerung des OS variierten die geschätzten Jahrestherapiekosten zwischen 20.237 US-\$ (Rituximab [9]) und bis zu 169.836 US-\$ für Cabozantinib, wobei die Jahrestherapiekosten für 13 dieser Onkologika 100.000 US-\$ überschritten. Der teuerste Wirkstoff (Cabozantinib) verlängerte nicht das Gesamtüberleben und verschlechterte in einer plazebokontrollierten Studie die Lebensqualität.

Ausgehend von diesen enttäuschenden Ergebnissen ihrer Analyse kritisieren die Autoren – aus unserer Sicht zu Recht – den sprunghaften Anstieg der Therapiekosten für onkologische Wirkstoffe, die häufig das Überleben nicht verlängerten und/oder die Lebensqualität nicht verbesserten.

Literatur

- [1] Flacco ME, Manzoli L, Boccia S et al.: Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. *J Clin Epidemiol* 2015; 68(7): 811–20
- [2] Light DW, Lexchin J: Why do cancer drugs get such an easy ride? *BMJ* 2015; 350: h2068
- [3] Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A: The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: a systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA Intern Med* 2015; 175(8): 1389–98
- [4] Kim C, Prasad V: Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. *JAMA Intern Med* 2015; 175(12): 1992–4
- [5] Ludwig WD: Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2016. S. 29
- [6] Rupp T, Zuckerman D: Quality of life, overall survival, and costs of cancer drugs approved based on surrogate endpoints. *JAMA Intern Med* 2017; 177(2): 276–7
- [7] AMB 2013, 47, 47. AMB 2016, 50, 72. AMB 2016, 50, 89
- [8] AMB 2015, 49, 47
- [9] AMB 2000, 34, 61. AMB 2002, 36, 33 und 89. AMB 2016, 50, 36

Neues zu Biosimilars



In den letzten Jahren sind zahlreiche Biosimilars auf den Markt gekommen, die als wirtschaftliche Behandlungsalternativen zu Original-Biologicals zur Verfügung stehen. Bisher werden Biosimilars in Baden-Württemberg nur zurückhaltend verordnet. Der Anteil liegt, auch aufgrund von Rabattvereinbarungen über Originalia, im einstelligen Prozentbereich. In den Artikeln „Biosimilars: Biologika 2. Klasse?“ und „Biosimilars: Hinweise zur Verordnung und Wirtschaftlichkeit“ (Verordnungsforum 40 und 42) wurden bereits die Besonderheiten dieser Arzneistoffklasse beleuchtet. Im Folgenden erhalten Sie einen Überblick über neu zugelassene Biosimilars und Hinweise für die Verordnungspraxis. Der Text ist in Abstimmung mit den Landesverbänden der Krankenkassen und dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) entstanden.

Die Apotheke darf bei Verordnung eines Original-Biologicals kein Biosimilar (und umgekehrt) abgeben, auch nicht bei Vorliegen eines Rabattvertrags. Der Apotheker darf lediglich Bioidenticals gegeneinander austauschen [1]. Somit entscheidet der Arzt, ob der Patient ein Original-Biological oder ein Biosimilar erhält. Die Unterschiede zwischen Biosimilars und Bioidenticals sind im Verordnungsforum 42 erläutert [2].

Tabelle 1: Übersicht über Biosimilars und zugehörige Referenzprodukte, die in Deutschland verfügbar sind

(Angaben ohne Gewähr, die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, Stand: Juni 2018). Nur die ohne Trennstrich in einer Spalte gelisteten Arzneimittel (= die jeweiligen Bioidenticals) dürfen untereinander ausgetauscht werden [1]. Insbesondere sind Original-Biologicals und zugehörige Biosimilars nicht untereinander austauschbar.

Wirkstoff	Referenzprodukt (=Original-Biological)	Biosimilar(s)
Endokrinologie		
Somatropin	Genotropin®	Omnitrope®
Nephrologie und Onkologie		
Epoetin alfa	Eprex®/Erypo®	Abseamed® Binocrit® Epoetin alfa Hexal®
Epoetin theta	Biopoin® Eporatio®	-
Epoetin zeta	Eprex®	Retacrit® Silapo®
Onkologie		
Filgrastim	Neupogen®	Ratiograstim® Tevagrastim®
		Filgrastim Hexal® Zarzio®
		Accofil® Grastofil®
		Nivestim®
Rituximab	MabThera®	Rixathon® Truxima®
Trastuzumab	Herceptin®	Herzuma® Kanjinti® Ontruzant®
Reproduktionsmedizin		
Follitropin alfa	Gonal-f®	Ovaleap® Bemfola®

Wirkstoff	Referenzprodukt (=Original-Biological)	Biosimilar(s)
Rheumatologie und Gastroenterologie		
Etanercept	Enbrel®	Benepali®
		Erelzi®
Infliximab	Remicade®	Inflectra®
		Remsima®
		Flixabi®
Rituximab	MabThera®	Rixathon®
		Truxima®
Andere		
Enoxaparin*	Clexane®	Inhixa® Enoxaparin Becat®
Interferon beta-1b	Betaferon® Extavia®	

* Die Enoxaparin-haltigen Arzneimittel können untereinander gemäß Aut-idem-Regelung in der Apotheke ausgetauscht werden.

Umstellung auf ein Biosimilar

Im Zulassungsverfahren wird belegt, dass ein Biosimilar und das Original-Biological hinsichtlich der Qualität, der biologischen Aktivität und der Wirksamkeit als gleichwertig anzusehen sind. Daher können Biosimilars, jeweils in den zugelassenen Indikationen, wie das Original-Biological angewendet werden. Bereits 2008 hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in einer Stellungnahme erklärt, dass Biosimilars zu Beginn einer Therapie ebenso zum Einsatz kommen können wie Original-Biologicals [3]. Nach dem aktuellen Leitfaden der AkdÄ (2017) können **Biosimilars auch zur Therapiefortführung von bereits mit dem Original-Arzneimittel behandelten Patienten** verordnet werden. Grundlage für diese erweiterte Empfehlung sind Erkenntnisse aus Studien zum Wechsel von Original-Arzneimitteln auf Biosimilars (Switch-Studien). Die vorliegenden Studien zeigen keine Unterschiede hinsichtlich des Therapieerfolgs oder der Art, Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Arzneimittelwirkungen [4].

Auch die European Crohn's and Colitis Organisation hat ihre vorerst zurückhaltende Stellungnahme zum Einsatz von Biosimilars für die Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen aktualisiert und befürwortet nun die Umstellung von Original-Arzneimitteln auf Biosimilars [5].

Vor der Umstellung ist zu prüfen, ob das Alternativ-Arzneimittel zur Behandlung der vorliegenden Erkrankung zugelassen und in geeigneter Dosisstärke verfügbar ist. Es sollte eine praxistaugliche Einzeldosisstärke zur Vermeidung von Kosten durch Verwurf und eine geeignete Darreichungsform (z. B. Applikationssysteme wie Fertigspritze, Pen, Injektor) gewählt werden [4].

Sonderfall schnell und lang wirkende Insulinanaloga

Auch zu schnell und lang wirkenden Insulinanaloga gibt es mittlerweile Biosimilars. Hierbei ist Folgendes zu beachten: Die Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie gibt vor, dass schnell und lang wirkende Insulinanaloga für Typ-2-Diabetiker nicht zulasten der GKV verordnet werden dürfen, wenn ihre Verordnung mit Mehrkosten im Vergleich zur Verordnung von Humaninsulin verbunden sind [6]. Demnach sind schnell und lang wirkende Insulinanaloga für Typ-2-Diabetiker nur dann verordnungsfähig, wenn eine mehrkostenablösende Rabattvereinbarung mit der jeweiligen Krankenkasse geschlossen wurde. Unter www.kvbawue.de » Praxis » Verordnungen » Arzneimittel » Rabattverträge finden Sie Informationen zu bestehenden mehrkostenablösenden Rabattverträgen.

Wirtschaftlichkeitsaspekte

Die Kosten pro Tagesdosis von Biosimilars lagen 2016 durchschnittlich 19,6 % unter den Kosten für das jeweilige Original-Arzneimittel [7]. Der prozentuale Unterschied erscheint im Vergleich zum Generikamarkt gering, jedoch verbergen sich dahinter hohe Beträge.

Vergleicht man z. B. den offiziellen Verkaufspreis von Etanercept-haltigen Biosimilars mit dem des Original-Arzneimittels, fällt auf, dass er sich für 12 Fertigspritzen mit 50 mg Wirkstoff um etwa 1.000 Euro unterscheidet (Original-Arzneimittel: 5.231,36 Euro; Biosimilars: 4.231,35 Euro;

Stand: 01.05.2018). Bitte beachten Sie, dass bei Vorliegen von Rabattverträgen keinerlei Aussage über die der Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten gemacht werden kann. Aus wirtschaftlichen Gründen sind unter Beachtung von Rabattverträgen einzelner Kassen bevorzugt Biosimilars einzusetzen. Ähnlich wie Generika können Biosimilars die Ausgaben im Gesundheitssystem senken und einen Beitrag dazu leisten, die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems aufrechtzuerhalten und dabei Patienten mit den notwendigen Arzneimitteln zu versorgen.

Um den Einsatz von Biosimilars zu fördern, gibt es in Baden-Württemberg für 2018 erstmals Zielvereinbarungen für Biologicals (siehe Tabelle 2). Die Vereinbarungen gelten für Internisten mit den Schwerpunkten Rheumatologie oder Gastroenterologie, weil in diesen Fachgruppen viele biosimilarfähige Arzneimittel verordnet werden. Es wird nicht separat geprüft, ob das Ziel erreicht wurde. Es soll jedoch eine Hilfe darstellen, um den AT-Richtwert einhalten zu können. Nur wenn es im AT 28 (Mittel bei Autoimmunerkrankungen, Biologicals) zu einer Überschreitung des AT-Richtwertes kommt, wird ein Arzt der oben genannten Fachgruppen in seiner Frühinformation auf das Ziel hingewiesen.

Tabelle 2: Zielvereinbarungen Biologicals für 2018

Mindestquotenregelungen			
Wirkstoffgruppen im AT	Kenngroße	Istwert Anteil der AT-Fälle	Zielwert 2018 Anteil der AT-Fälle
Biologicals im AT 28	Anteil Biosimilars		
Richtwertgruppe: 196 FA Innere Medizin, SP Rheumatologie		3,59 %	20 %
Richtwertgruppe: 197 FA Innere Medizin, SP Gastroenterologie		4,18 %	15 %
<i>Abatacept; Adalimumab; Anakinra; Apremilast; Baricitinib, Belimumab; Brodalumab; Certolizumabpegol; Etanercept; Golimumab; Infliximab; Ixekizumab; Rituximab; Sarilumab; Secukinumab; Tocilizumab; Tofacitinib; Ustekinumab; Vedolizumab</i>			

Förderung der Adhärenz

Fachlich unbegründete Ängste seitens der Patienten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit sind verbreitet und können die Adhärenz und damit den Therapieerfolg gefährden. Bei der Verordnung von Biosimilars, insbesondere bei Umstellungen, ist es daher besonders wichtig, dass der Arzt seine Patienten ausführlich informiert [4]. Das wichtigste Instrument zur Stärkung der Adhärenz ist dabei eine positive Einstellung des behandelnden Arztes zum verordneten Arzneimittel. Zur Aufklärung können Patienteninformati- onen wie zum Beispiel von der Europäischen Kommission zum Einsatz kommen [8]. Darüber hinaus finden sich auf der Homepage des BfArM Kurzanleitungen zur Anwendung

bestimmter Arzneimittel [9]. Das behördlich genehmigte Schulungsmaterial (Blaue-Hand-Briefe) kann die Schulung des Patienten unterstützen.

→ [Patienteninformation der Europäischen Kommission zu Biosimilars:](#)



→ Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial:



Ausblick

Für die nahe Zukunft ist der Markteintritt weiterer Biosimilars zu erwarten.

Gleich mehrere Adalimumab-haltige Biosimilars haben bereits eine europäische Zulassung erhalten. Mitte Oktober 2018 ist mit dem Markteintritt von ersten Biosimilars mit diesem Wirkstoff zu rechnen [10].

Im Bereich der Onkologie ist zu erwarten, dass bald Bevacizumab-haltige Biosimilars auf den Markt kommen [11].

Voraussichtlich ab 2019 werden Teriparatid-haltige Biosimilars in den deutschen Markt eintreten [12].

Literatur

- [1] Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V zu § 4 Absatz 1 Buchstabe a). https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_20160930_Rahmenvertrag_129_Absatz-2_SGB-V.pdf
- [2] Biosimilars: Hinweise zur Verordnung und Wirtschaftlichkeit. Verordnungsforum 2017; 42: 5-8
- [3] AkdÄ: Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars (09.12.2008). <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20081209.pdf> (Zugriff am 26.01.2018)
- [4] AkdÄ: Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Biosimilars. 1. Auflage, Version 1.1, August 2017. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf> (Zugriff am 26.01.2018)
- [5] Danese S, Fiorino G, Raine T et al.: ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease – An Update. J Crohns Colitis 2017; 11(1): 26-34
- [6] Gemeinamer Bundesausschuss: Anlage III zur Arzneimittel-Richtlinie https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf (Zugriff am 23.05.2018)
- [7] Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg): Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin: Springer-Verlag; 2017
- [8] Europäische Kommission: Konsensinformationsdokument - Was ich wissen sollte über Biosimilars. http://probiosimilars.de/img_upload/2017/12/DE-Patient-OA-on-Biosimilars-July-2016-FINAL-for-publication-branded-v3.pdf?ddl=1 (Zugriff am 08.03.2018)
- [9] BfArM: Schulungsmaterial. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/node_Wirkstoff.html (Zugriff am 08.03.2018)
- [10] AbbVie Announces Global Resolution of HUMIRA® (adalimumab) Patent Disputes with Amgen (Sep 28, 2017). <https://www.prnewswire.com/news-releases/abbvie-announces-global-resolution-of-humira-adalimumab-patent-disputes-with-amgen-300527304.html> (Zugriff am 26.01.2018)
- [11] European Medicines Agency: Summary of opinion – Mvasi (bevacizumab) 2017 (9 November 2017). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004728/WC500238063.pdf (Zugriff am 26.01.2018)
- [12] Borsch J: Zulassung für Teriparatid-Biosimilar 2017 erwartet. DAZ-online: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/11/14/zulassung-fuer-teriparatid-biosimilar-fuer-2017-erwartet> (Zugriff am 09.05.2018)

Zu welchem Preis? Cannabis-Verordnungen

Bei der Verordnung von getrockneten Cannabisblüten, Cannabis-extrakten in standardisierter Qualität oder Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Dronabinol oder Nabilon zulasten der GKV ist vor der ersten Verordnung eine Genehmigung durch die Krankenkasse notwendig.

Die erteilten Genehmigungen beziehen sich ausdrücklich nicht auf die Wirtschaftlichkeit der Verordnung und entbinden deshalb nicht von der Pflicht, vor allem bezüglich der Auswahl von Darreichungsform und Dosierung wirtschaft-

lich zu verordnen. Die Möglichkeit einer Wirtschaftlichkeitsprüfung im Einzelfall gemäß § 106 SGB V mit der eventuellen Folge einer Nachforderung besteht demnach trotz erteilter Genehmigung [1, 2].

In der Übersicht werden die aktuell verfügbaren Therapieoptionen verglichen, um die wirtschaftliche Arzneimittelauswahl zu erleichtern. Dargestellt sind die jeweils entstehenden Kosten bei Verordnung der nach Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) zulässigen Höchstmengen.

Tabelle 1: Preisübersicht Cannabis-haltiger Arzneimittel

Eine Information der gemeinsamen Arbeitsgruppe Arzneimittelvereinbarung nach § 73 Abs. 8 SGB V (Stand: 26.06.2018)

	Höchstmenge nach § 2 BtMVV	Berechnungsgrundlage	Tageskosten*	Monatskosten (30 Tage)*	Jahreskosten*
Fertigarzneimittel					
Canemes® 1 mg Kapseln (Nabilon = Derivat von Tetrahydrocannabinol)	180 mg/30 Tage (Maximaldosis laut Fachinformation: 6 mg/d)	AVK (478,73 € pro 28 Stück)	103 €	3.078 €	36.931 €
Sativex® Almirall 3x10 ml (270 Sprühstöße) (2,7 mg Δ^9 -Tetrahydrocannabinol/0,1 ml)	1.000 mg/30 Tage (370 Sprühstöße)	AVK (310,64 € pro 3x10 ml)	14 €	426 €	5.108 €
Rezepturarzneimittel					
Dronabinol (Δ^9 -Tetrahydrocannabinol) Kapseln	500 mg/30 Tage	nach § 5 AMPPreisV (100 Kapseln, 5 mg THC)	16 €	464 €	5.568 €
Dronabinol (Δ^9 -Tetrahydrocannabinol) Lösung zum Einnehmen	500 mg/30 Tage	nach § 5 AMPPreisV (20 ml, 2,5 % THC)	14 €	422 €	5.064 €
Dronabinol (Δ^9 -Tetrahydrocannabinol) Ethanolische Lösung zum Inhalieren	500 mg/30 Tage	nach § 5 AMPPreisV (50 ml, 1 % THC)	14 €	406 €	4.872 €
Cannabisvollextrakt der Firma Tilray (25 mg/ml Δ^9 -Tetrahydrocannabinol)	1.000 mg/30 Tage	nach § 4 AMPPreisV (Abfüllung/Kennzeichnung unveränderter Stoffe)	22 €	658 €	7.897 €
Cannabisvollextrakt der Firma Tilray (10 mg/ml Δ^9 -Tetrahydrocannabinol)	1.000 mg/30 Tage	nach § 4 AMPPreisV (Abfüllung/Kennzeichnung unveränderter Stoffe)	41 €	1.220 €	14.635 €
Cannabis in Form von getrockneten Blüten (unabhängig vom Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-Gehalt)**	100.000 mg/30 Tage	nach § 5 AMPPreisV (Zubereitung aus Stoffen)	65 €	1.939 €	23.268 €

* Gerundete Angaben inklusive Umsatzsteuer. Die angegebenen Preise entstehen jeweils bei der Verordnung der nach BtMVV zulässigen Höchstmenge in 30 Tagen. Aus Wirtschaftlichkeitsgründen sollte jeweils die monatlich benötigte Gesamtmenge auf einem Rezept verordnet werden. Bei Aufteilung der Gesamtmengen auf mehrere Rezepte oder anderem Wirkstoffgehalt können Mehrkosten entstehen.

** Zu berücksichtigen sind der unterschiedliche Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-Gehalt der Blüten, die Bioverfügbarkeit sowie mögliche Gesundheitsrisiken in Bezug auf die Applikation (z. B. Rauchen). Das Verbacken in Gebäck (Therapie schwer steuerbar), die Zubereitung als Tee (geringe THC-Ausbeute von etwa 5 %) sowie die Inhalation nach Verbrennung (mögliche Gesundheitsschäden) können nicht empfohlen werden (vgl. BfArM, KBV, BÄK, 2017).

AVK = Apothekenverkaufspreis, BtMVV = Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung

→ Bisherige, von der KVBW veröffentlichte Informationen zur Verordnung von Cannabisprodukten finden Sie in den [Verordnungsforen Ausgabe 41 und 42](#) sowie auf der Homepage unter www.kvbawue.de » Praxis » [Verordnungen](#) » [Arzneimittel](#) » [Cannabis](#): Informationen zur Verordnung. Im Heft Nr. 41 finden Sie außerdem eine Preisübersicht mit ungefährender Angabe von Preisspannen.

Literatur

- [1] Häuser W: Medizinalhanf in der Inneren Medizin, Schmerzmedizin und Palliativmedizin. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2018; 45(1): 23-8
- [2] Überall MA: Neues aus der Schmerzmedizin – Von wegen Sommerflaute. *Schmerzmedizin* 2017; 33(5): 44-5

§ Verordnung während Reha-Maßnahme

Häufig erreicht die Verordnungsberatung folgende Frage: Dürfen vertragsärztliche Verordnungen von Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung ausgestellt werden, wenn der Patient sich in einer Maßnahme zur Rehabilitation befindet? Im Folgenden erhalten Sie hierauf eine Antwort.

Ob eine Verordnung während einer Rehabilitations-Maßnahme (Reha-Maßnahme) zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durchgeführt werden kann, hängt davon ab, wer **Kostenträger der Rehabilitationsmaßnahme** ist. Es ist dabei unerheblich, ob es sich um eine ganz-tägig ambulante oder stationäre Reha-Maßnahme handelt.

→ Die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) hat ihr Serviceheft zur Reha-Verordnung aktualisiert. Dort finden Sie unter anderem Informationen über die verschiedenen möglichen Kostenträger der Reha-Maßnahmen: www.kbv.de » Mediathek » PraxisWissen

Gesetzliche Krankenversicherung als Kostenträger der Reha-Maßnahme

Die Rehabilitationseinrichtung muss alle Arznei-, Heil- und Hilfsmittel zur Verfügung stellen, die im Zusammenhang mit dem Heilbehandlungsleiden stehen. Verordnungen, die im Zusammenhang mit den Indikationen für die Reha-Maßnahme stehen, darf der niedergelassene Arzt nicht ausstellen. Er muss jedoch nur Verordnungen, die (gegebenenfalls andere) chronische Erkrankungen oder interkurrente Erkrankungen, die nicht die rehabilitationsbegründende Diagnose betreffen, zulasten der GKV tätigen (siehe Praxisbeispiel 1) [1].

Gesetzliche Rentenversicherung als Kostenträger der Reha-Maßnahme

Ist der Rentenversicherungsträger Kostenträger der Reha-Maßnahme, bekommt der Patient alle Arznei-, Heil- und Hilfsmittel von der Reha-Einrichtung gestellt. Hierzu gehören auch hochpreisige Arzneimittel. Der niedergelassene Arzt darf während der Reha-Maßnahme grundsätzlich **keine Arznei-, Heil- und Hilfsmittel verordnen**, außer wenn eine interkurrente Erkrankung, die nicht im Zusammenhang

mit dem Heilbehandlungsleiden steht, nicht in der Reha-Einrichtung abgeklärt oder behandelt werden kann. Hierauf wird im Folgenden noch näher eingegangen.

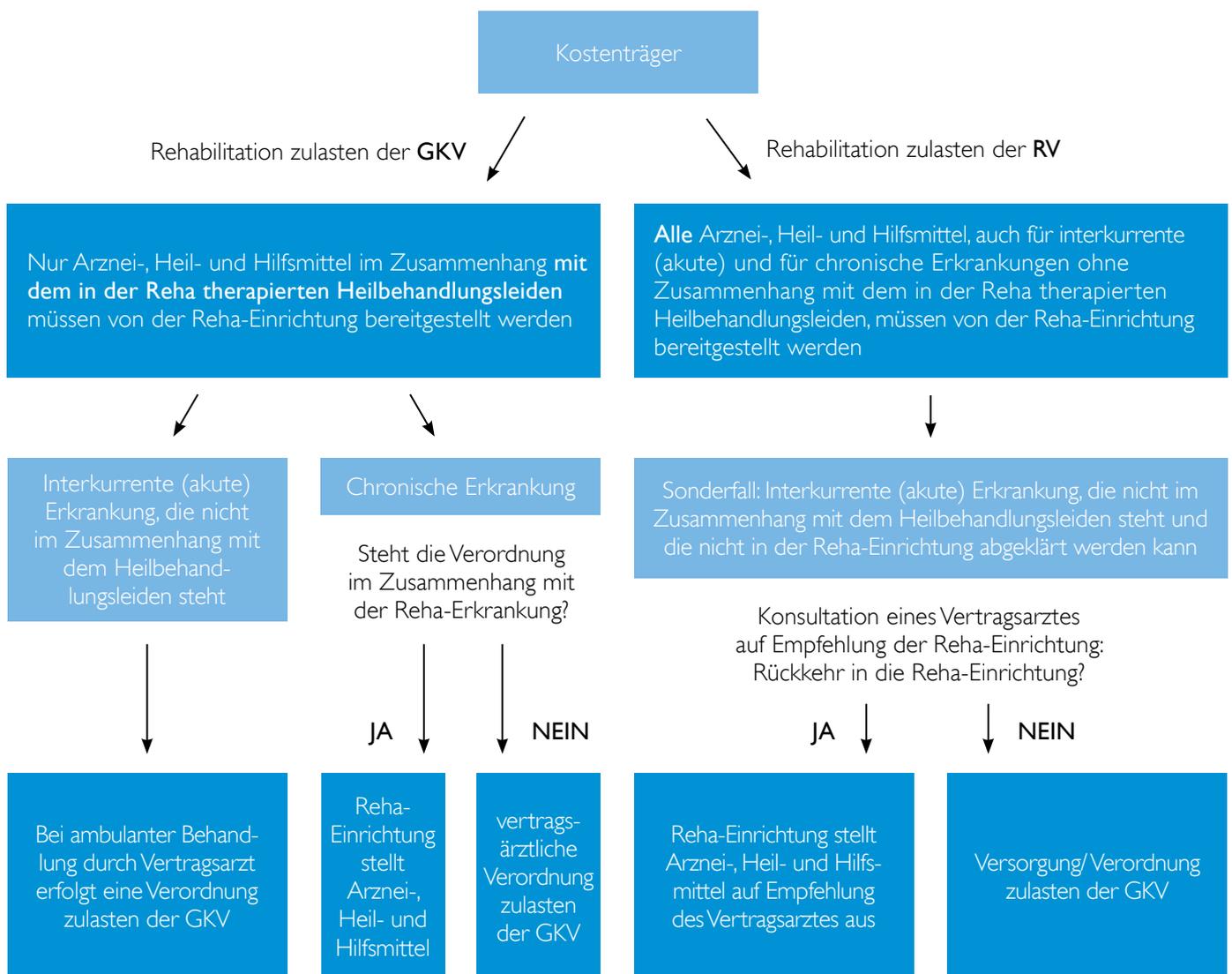
Veranlasst die Reha-Einrichtung ambulante diagnostische Leistungen im Zusammenhang mit dem Behandlungsleiden außerhalb der Reha-Einrichtung, sind die Kosten gemäß GOÄ mit der Reha-Einrichtung abzurechnen.

Bei **interkurrenten Erkrankungen während einer Reha-Maßnahme zulasten der gesetzlichen Rentenversicherung** gilt Folgendes:

Steht die interkurrente Erkrankung im Zusammenhang mit dem Heilbehandlungsleiden, erfolgen diagnostische und therapeutische Leistungen zulasten der Reha-Einrichtung. Veranlasst die Reha-Einrichtung eine ambulante **diagnostische Leistung und/oder kurative Behandlung im Zusammenhang mit dem Heilbehandlungsleiden**, sind diese gemäß GOÄ mit der Reha-Einrichtung abzurechnen. Benötigte Arznei-, Heil- und Hilfsmittel werden der Reha-Einrichtung als Empfehlung mitgeteilt.

Anders ist die Situation bei interkurrenten Erkrankungen, die **nicht im Zusammenhang mit dem Heilbehandlungsleiden stehen und die nicht in der Reha-Einrichtung mitbehandelt werden können**, sodass eine Aussetzung der Reha-Maßnahme erforderlich ist, z. B. indem der Patient in ein Krankenhaus oder in eine für die Krankenhausbehandlung zugelassene Station der Reha-Einrichtung verlegt wird oder indem er sich in ambulante ärztliche Behandlung außerhalb der Reha-Einrichtung begibt. In diesen Fällen sind die Behandlungskosten von der Krankenversicherung des Patienten zu tragen. Während eines stationären Krankenhausaufenthalts dürfen ambulant keine Arzneimittel verordnet werden. Wenn der Patient danach nicht mehr in die Reha-Einrichtung zurückkehrt, muss der Vertragsarzt ebenfalls die notwendigen Arznei-, Heil- und Hilfsmittel zulasten der GKV verordnen. Kehrt der Patient jedoch aus der externen ambulanten oder stationären Versorgung in die Rehabilitation zurück, geht die Versorgungspflicht (auch für notwendige Medikamente) wieder auf die Reha-Einrichtung zurück. Der Vertragsarzt spricht dann lediglich eine Empfehlung für die notwendigen Arznei-, Heil- und Hilfsmittel aus (siehe Praxisbeispiel 2).

Abbildung 1: Verordnungsbefugnisse für Arznei-, Heil- und Hilfsmittel während einer Reha-Maßnahme und zugehörige Kostenträger je nach Kostenträger der Reha-Maßnahme, gesetzliche Rentenversicherung (RV) versus gesetzliche Krankenversicherung (GKV), gültig für ambulante und stationäre Reha-Maßnahmen



Praxisbeispiel 1

Eine 70-jährige Rentnerin hat sich das Bein gebrochen. Im Anschluss an den Krankenhausaufenthalt beginnt eine ambulante Rehabilitationsmaßnahme zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Klinik empfiehlt Novaminsulfon gegen die Frakturschmerzen; die antihypertensive Dauermedikation besteht aus Ramipril und Bisoprolol. Novaminsulfon dient der Behandlung der Frakturschmerzen und steht im Zusammenhang mit dem Heilbehandlungsleiden. Deshalb muss das ambulante Reha-Zentrum die Patientin mit dem Schmerzmittel versorgen, eine Verordnung zulasten der GKV ist nicht möglich. Ramipril und Bisoprolol hingegen dienen der Behandlung ihrer Hypertonie. Diese Erkrankung steht nicht im Zusammenhang mit dem Heilbehandlungsleiden. Diese Arzneimittel muss der Vertragsarzt verordnen.

Praxisbeispiel 2

Ein 45-jähriger Patient befindet sich in einer Reha-Maßnahme aufgrund einer neurologischen Erkrankung. Kostenträger der Reha-Maßnahme ist in seinem Fall die gesetzliche Rentenversicherung.

Der Patient entwickelt während des Reha-Aufenthalts eine eitrige Bindehautentzündung. Der Patient sucht einen niedergelassenen Augenarzt vor Ort auf. Der niedergelassene Augenarzt untersucht den Patienten und empfiehlt antibiotische Augentropfen. Nach seinem Arztbesuch kehrt der Patient in die Reha-Einrichtung zurück. Die augenärztliche Abklärung kann über die gesetzliche Krankenversicherung abgerechnet werden, weil kein Zusammenhang zum Heilbehandlungsleiden besteht. Der Augenarzt teilt der Reha-Einrichtung die antibiotischen Augentropfen als Empfehlung mit.

Fazit

- Ist die gesetzliche Krankenversicherung Kostenträger der Reha-Maßnahme, stellt die Reha-Einrichtung Arznei-, Heil- und Hilfsmittel im Zusammenhang mit dem Heilbehandlungsleiden bereit. Arznei-, Heil- und Hilfsmittel, die nicht im Zusammenhang mit dem Heilbehandlungsleiden stehen, muss der niedergelassene Arzt verordnen.
- Ist die gesetzliche Rentenversicherung Kostenträger der Reha-Maßnahme, muss die Reha-Einrichtung in der Regel den Patienten mit sämtlichen Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln versorgen. Eine ambulante Verordnung ist nicht möglich (Ausnahmen siehe oben).

Literatur

[1] § 2 Abs. 2 Bundesmantelvertrag Ärzte

[2] § 13 SGB VI

[3] Vereinbarung zur Leistungsabgrenzung nach § 13 Abs. 4 SGB VI

§ Welpenschutz



Seit dem 1. Januar 2017 gilt in Baden-Württemberg eine neue Prüfvereinbarung. Diese ist vom Gesetzgeber vorgeschrieben und regelt, nach welcher Art und Weise und in welchem Umfang die gesetzlich vorgeschriebene Wirtschaftlichkeitsprüfung bei Vertragsärzten durchgeführt wird. Darunter fallen unter anderem die kalenderjährlichen Arznei- und Heilmittel-Richtwertprüfungen. Für diesen Bereich der statistischen Wirtschaftlichkeitsprüfung (nicht aber für Prüfungen im Einzelfall) konnten wir diverse Mechanismen für Sie aushandeln, die Sie im Falle einer Auffälligkeit schützen. Nachdem wir im Verordnungsforum 41 die Amnestieregelung vorgestellt haben, möchten wir Ihnen nun einige Details zum Welpenschutz mit auf den Weg geben.

Welpenschutz bedeutet, dass die Prüfungsstelle für erstmalig in Deutschland zugelassene Ärzte für die ersten beiden Prüfzeiträume individuelle Beratungen oder weitere Maßnahmen (z. B. Nachforderungen) nicht festsetzen darf. So ist es in § 16 Abs. 7 der Prüfvereinbarung geregelt.

Für wen gilt der Welpenschutz?

Der Welpenschutz gilt für die neu niedergelassenen Ärzte, die vorher noch in keinem deutschen Bundesland zugelassen waren. Das gilt allerdings nur für „echte“ Zulassungen. Ärzte, die keine wirtschaftliche Verantwortung für ihr Handeln tragen (z. B. Angestellte), sind von dieser Regelung zunächst nicht betroffen, da grundsätzlich nur die Praxisinhaber selbst Sanktionsmaßnahmen erhalten. Sollten sich angestellte Ärzte dann doch für eine „echte“ Zulassung entscheiden, werden die Regelungen des Welpenschutzes angewandt.

Auch neu zugelassene Ärzte, die in eine BAG oder ein MVZ eintreten, profitieren vom Welpenschutz. Da im Rahmen der Richtwertprüfung die Betriebsstätte (BSNR) als solche haftet, kann es sein, dass in diesen Fällen gegenüber der BAG oder dem MVZ eine Nachforderung festgesetzt wird. In diesem Fall reduziert sich der Betrag der festzusetzenden Nachforderung jedoch um den Anteil des Zulassungsumfangs des Welpen.

Bitte beachten Sie aber, dass sich Ärzte in einer BAG/ in einem MVZ, die als Welpen in die Praxis eingetreten sind, nach Ablauf des Welpenschutzes die zuvor erfolgten

Beratungen gegenüber der BAG/dem MVZ in der eigenen Vergleichsgruppe (Richtwertgruppe) aus haftungsrechtlichen Gründen anrechnen lassen müssen. Das hat zur Folge, dass Nachforderungen nach Ablauf des Welpenschutzes unmittelbar mitgetragen werden müssen, ohne dass die ehemaligen Welpen vorher nochmals persönlich beraten werden. Sollte eine Beratung in der Vergangenheit für eine andere Vergleichsgruppe innerhalb der BAG/des MVZ stattgefunden haben, so müssen sich die ehemaligen Welpen diese nicht anrechnen lassen und werden bei weiterer Auffälligkeit der BAG/des MVZ zunächst beraten.

Ab wann gilt der Welpenschutz?

Der Welpenschutz gilt für die statistischen Prüfungen der Verordnungsjahre 2017 und später.

Wichtig: Bei Prüfungen der Verordnungsjahre vor 2017 kann der Welpenschutz noch nicht greifen!

Wie lange gilt der Welpenschutz?

Der Welpenschutz gilt in den ersten beiden Prüfzeiträumen ab Beginn der Zulassung.

Beispiele:

Zulassung und Aufnahme der Praxistätigkeit 1. Quartal 2017
➔ Welpenschutz bei Richtwertprüfung 2017 und 2018

Zulassung und Aufnahme der Praxistätigkeit 3. Quartal 2017
➔ Welpenschutz erst bei Richtwertprüfung 2018 und 2019;
Info: Da im Jahr 2017 nicht in allen vier Quartalen verordnet wurde, findet keine Richtwertprüfung des Jahres 2017 statt. Der erste Prüfzeitraum ist demnach das Verordnungsjahr 2018.

Gilt der Welpenschutz nur, wenn die Zulassung zum oder nach dem 1. Januar 2017 erfolgt ist?

Nein, entscheidend ist, dass der erste oder zweite Prüfzeitraum Verordnungsjahre ab 2017 betrifft. Wenn sich der Arzt beispielsweise im 3. Quartal 2016 niedergelassen hat, erhält er für die Prüfungen der Verordnungsjahre 2017 und 2018 den Welpenschutz. Grund dafür ist, dass bei ihm

für das Verordnungsjahr 2016 keine Richtgrößenprüfung durchgeführt wird, weil er nicht in allen vier Quartalen des Jahres 2016 verordnet hat. Sollte er sich aber im 1. Quartal 2016 niedergelassen haben, so erhält er ausschließlich für die Richtwertprüfung 2017 als zweiten Prüfzeitraum den Welpenschutz, da hier für den ersten Prüfzeitraum der Richtgrößenprüfung 2016 kein Welpenschutz erfolgt. Hintergrund ist, dass die Richtgrößenprüfung 2016 noch unter den Vorgaben der alten Prüfvereinbarung stattfindet und diese keinen Welpenschutz vorsieht.

Für welche Prüfungen gilt der Welpenschutz?

Der Welpenschutz gilt nur bei statistischen Prüfungen, also Richtwert- bzw. Durchschnittswertprüfungen. Das heißt, eine Maßnahme bei einer Einzelfallprüfung kann durch den Welpenschutz nicht verhindert werden.

Welche Vorteile bringt der Welpenschutz?

Der Welpenschutz führt dazu, dass der Arzt zwar geprüft wird, diese Prüfung aber ohne Konsequenzen bleibt. Das heißt, neu zugelassene Ärzte haben zwei Prüfzeiträume lang Zeit, das System der Wirtschaftlichkeitsprüfung kennenzulernen. Wenn der Arzt Teil einer Berufsausübungsgemeinschaft (BAG) ist, wird bei potenziellen Nachforderungen der zu erstattende Betrag um den Anteil seines Zulassungsumfangs gemindert, das heißt die Nachforderung der BAG wird sich um seinen Anteil verringern.

PEG-Sonden: Wirtschaftliche Verordnung der Verbandmaterialien

Im *Verordnungsforum 37* haben wir Sie über die wirtschaftliche Verordnungsweise von Verbandmaterialien im Zusammenhang mit einer PEG-Ernährungssonde informiert. Als Fazit wurde dort unter anderem festgestellt, dass grundsätzlich die Verordnung von Einzelbestandteilen (Kompressen, Schlitzkompressen, Fixierpflaster) Kosten in Höhe von bis zu 80 % im Vergleich zu einem Verbandset einspart. Dieser Beitrag wurde, wie auch der folgende, in Abstimmung mit den Landesverbänden der Krankenkassen und dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) erstellt.

An dem Grundsatz der damaligen Empfehlungen hat sich nichts geändert, allerdings haben inzwischen einige Krankenkassen Verträge mit Apotheken und anderen Lieferanten zur enteralen Ernährung abgeschlossen, die eine wirtschaftliche pauschale Vergütung für Verbandmaterialien im Zusammenhang mit einer PEG-Ernährungssonde vorsehen.

Die nachstehende Tabelle gibt eine Übersicht über die derzeit bestehenden Regelungen der Krankenkassen (Stand: 01.07.2018).

Tabelle 1: Übersicht über vertragliche Regelungen zur Verordnung von Verbandmaterialien bei Patienten mit PEG-Ernährungssonden

Krankenkasse	Monatspauschale PEG*		Verordnung von Einzelprodukten	
	Apotheke	Andere Lieferanten	Apotheke	Andere Lieferanten
AOK Baden-Württemberg	X (15 Euro)	X (15 Euro)		
BKK-Landesverband			X**	X**
Ersatzkassen			X	X
IKK classic		X (15 Euro)	X	
Knappschaft		X (15 Euro)	X	
Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG)	X (15 Euro)			X

* Als Verordnungstext wird empfohlen: „Monatspauschale PEG – Monat [XXX]“. Die Auswahl der Produkte erfolgt durch die abgebende Stelle.

** Generell gilt die Verordnung gemäß (Arzneimittel-)Richtlinie. Möglicherweise gelten für einzelne BKKen abweichende Regelungen. Im Einzelfall bitte bei der zuständigen Betriebskrankenkasse nachfragen.

Die oben dargestellten pauschalen Regelungen gelten ausschließlich für die Verordnung im Zusammenhang mit PEG-Ernährungssonden.

Die Krankenkassen in Baden-Württemberg haben individuelle Vereinbarungen im Bereich der häuslichen Krankenpflege (HKP) bei Versorgung von Patienten mit PEG-Sonden getroffen. Bei den meisten Krankenkassen sind die Kosten für Fixierpflaster bei diesen Patienten bereits durch die damit verbundene Kostenpauschale abgegolten. Eine Verordnung von Fixierpflastern ist daher in diesen Fällen

bei Verordnung der konkreten Produkte nicht notwendig. Die Verordnung der oben genannten Monatspauschalen bleibt davon unberührt.

Die Kosten für Verbandmaterialien (Einzelverordnung oder Pauschale) fließen in das richtwertrelevante Verordnungsvolumen (AT 57 „Sonstige Wundbehandlung“) für Arzneimittel ein.

Neues auf www.kvbawue.de

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

Nachrichten

6. Juli 2018

Tetravalenter Grippeimpfstoff wird GKV-Pflichtleistung

G-BA ändert Schutzimpfungs-Richtlinie zum 29. Juni 2018

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt seit diesem Jahr für die Impfung gegen saisonale Influenza einen tetravalenten Influenzaimpfstoff. Im April hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine entsprechende Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie (SI-RL) beschlossen. Diese Änderung der SI-RL ist am 29. Juni 2018 in Kraft getreten. Die Verordnung des tetravalenten Grippeimpfstoffs („Vierfach-Impfstoff“) für Standard- und Indikationsimpfungen ist damit ab sofort möglich. Die bislang gültigen Rabattverträge müssen für die Pflichtleistung nicht beachtet werden. Die Auswahl des Grippeimpfstoffs erfolgt allein auf der Grundlage des Wirtschaftlichkeitsgebots.

Sofern Sie eine Vorbestellung von Grippeimpfstoffen für die kommende Grippesaison für notwendig erachten, empfehlen wir folgende Vorgehensweise:

- Es sollte nicht mehr als die Hälfte der im vergangenen Jahr für die Grippeimpfungen von Pflichtleistungspatienten benötigten Menge vorbestellt werden.
- Bei der Auswahl des Impfstoffs sollte darauf geachtet werden, welcher der für Ihre Patienten Klientel zugelassenen Impfstoffe derzeit am günstigsten ist. Ausschlaggebend sind dabei die in Ihrer Praxissoftware angegebenen Preise. Zusätzlich können Sie sich mit der Sie beliefernden Apotheke in Verbindung setzen.

6. Juni 2018

Flupirtin: Rückruf und Widerruf der Zulassung des Schmerzmittels

Empfehlung der PRAC wegen potenzieller Leberschäden rechtskräftig

Flupirtin-haltige Arzneimittel sind EU-weit nicht mehr auf dem Markt verfügbar. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der europäischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel (EMA) hatte empfohlen, die Zulassung von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Flupirtin zu widerrufen. Darüber hatten wir im März informiert. Jetzt ist die Empfehlung rechtskräftig.

Die Zulassungsinhaber Flupirtin-haltiger Arzneimittel in Deutschland haben bereits nach der Empfehlung des PRAC und vor der endgültigen Entscheidung durch die Aufsichtsbehörden reagiert: Alle Flupirtin-haltigen Arzneimittel wurde auf Apothekenebene zurückgerufen.

Schon 2013 gab es ein Risikobewertungsverfahren, dem Berichte über schwerwiegende Leberschäden im Zusammenhang mit der Einnahme Flupirtin-haltiger Arzneimittel zugrunde lagen. In diesem Zusammenhang wurden verschiedene Anwendungsbeschränkungen eingeführt. Das aktuelle Verfahren kommt zu dem Ergebnis, dass diese Beschränkungen nicht ausreichend waren und weitere Fälle schwerwiegender Leberschäden aufgetreten sind.

→ [Nachricht vom 7. März 2018: Flupirtin-haltige Arzneimittel vom Markt genommen](#)



Glossar der Abkürzungen

AAP	American Academy of Pediatrics
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Arzneimittel-Therapiebereich
AT-II-Antagonist	Angiotensin-II-Antagonist
AVK	Apothekenverkaufspreis
BAG	Berufsausübungsgemeinschaft
BÄK	Bundesärztekammer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIND	Bilirubin-induzierte neurologische Dysfunktion
BKK	Betriebskrankenkasse
BSNR	Betriebsstättennummer
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung
CAT	COPD assessment test
CCQ	COPD control questionnaire
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
COX	Cyclooxygenase
DFS	disease-free survival
DMP	Disease-Management-Programm
DMSA	Dimercaptobernsteinsäure
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	Food and Drug Administration
G6PH	Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	glucagon-like peptide 1
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HKP	häusliche Krankenpflege
ICS	inhalatives Corticosteroid
IgE	Immunglobulin E
IKK	Innungskrankenkasse
IL-5	Interleukin 5
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LABA	langwirksames Betasympathomimetikum

LAMA	langwirksames Anticholinergikum
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
mMRC	modified Medical Research Council
MVZ	medizinisches Versorgungszentrum
NADP ⁺	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat, oxidierte Form
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat, reduzierte Form
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OCS	orales Corticosteroid
OS	overall survival
PABA	p-Aminobenzoesäure
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PFS	progression-free survival
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	response rate
SABA	kurzwirksames Betasympathomimetikum
SAMA	kurzwirksames Anticholinergikum
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SGB VI	Sozialgesetzbuch VI
SI-RL	Schutzimpfungs-Richtlinie
SIT	spezifische Immuntherapie
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
SSRI	selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor
STIKO	Ständige Impfkommission
SVLFG	Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau
WHO	World Health Organization

Fragen zu Einzelverordnungen

Arzneimittel 0711 7875-3663
verordnungsberatung@kvbawue.de

Dr. Richard Fux, Tanja Krummrein,
Dr. Franziska Leipoldt, Laura Munninghoff,
Julia Nachbar, Claudia Speier,
Dr. Reinhild Trapp

Impfungen, Heil- und Hilfsmittel, Sonstiges 0711 7875-3669
verordnungsberatung@kvbawue.de

Marion Böhm, Beate Klaiber,
Martina Mildenberger, Martina Rahner,
Melanie Rummel, Ute Seene, Diana Siegle

Fragen zum Sprechstundenbedarf 0711 7875-3660
sprechstundenbedarf@kvbawue.de

Stephanie Brosch, Andrea Damm,
Bettina Kemmler, Aikje Lichtenberger,
Jasmin Pehlivan, Simone Schanz,
Heidrun Single, Brigitte Weiss

Betreuung Prüfverfahren 0711 7875-3630
pruefverfahren@kvbawue.de

Kerstin Doncev, Loredana Panai,
Rita Wollschläger

Fragen zu Verordnungsstatistiken 0711 7875-3114

Katrin Oswald

Impressum

Verordnungsforum 46
Juli 2018

Herausgeber **KVBW**
Kassenärztliche Vereinigung
Baden-Württemberg
Albstadtweg 11
70567 Stuttgart

Kontakt verordnungsforum@kvbawue.de

Redaktion Dr. med. Norbert Metke (verantwortlich)
Dr. med. Richard Fux
Thomas Göckler
Swantje Middeldorff
Julia Nachbar
Ute Noack
Karen Schmidt
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp
Dr. med. Ewald Unteregger
Dr. med. Michael Viapiano

Autoren KVBW Dr. med. Richard Fux
Dr. rer. nat. Franziska Leipoldt
Julia Nachbar
Maren Ramcke

Autoren extern Dr. med. Michael Barczok, Facharzt für Innere Medizin
Susanne Braun, AOK Baden-Württemberg
Katja Carmele, AOK Baden-Württemberg
Prof. Dr. med. Klaus Mörike, Universitätsklinikum Tübingen,
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie

Erscheinungstermin Juli 2018

Gestaltung und Realisation Tanja Peters

Auflage 22.000

Anmerkung Über die Zusendung von Leserbriefen freuen wir uns. Allerdings können wir nicht jeden Beitrag veröffentlichen und nehmen eventuell Kürzungen vor. Für namentlich gekennzeichnete Artikel sind die Autoren verantwortlich. Sie stellen nicht unbedingt die Meinung des Herausgebers dar.

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der männlichen und weiblichen Personenbezeichnung verzichtet. Die Verwendung der männlichen Form steht daher immer sowohl für die männliche als auch die weibliche Bezeichnung.

KVBW

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