

Verordnungsforum

Schwerpunkt

Praxisbesonderheiten für Heilmittel

11



Alles Gute.

KVBW

Ihre Ansprechpartner in der KVBW

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

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

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

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

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

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

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

VORWORT

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

ich bedanke mich bei Ihnen für den verantwortungsvollen Umgang mit den knappen Ressourcen. Im laufenden Jahr sind die Ausgabensteigerungen in unserer Kassenärztlichen Vereinigung die geringsten im ganzen Bundesgebiet. Die versichertenbezogenen Ausgaben liegen jetzt wieder deutlich unter dem Durchschnitt. Bei den besonders ausgabenbeträchtigen Arzneimittelgruppen liegen wir nur bei den Immunmodulatoren und den Psychopharmaka deutlich über; bei Analgetika/Antirheumatika, Antihypertonika, Antidiabetika, Antiasthmatica deutlich unter dem Bundesdurchschnitt. Die Ursache für diese Entwicklung ist nicht auf Anhieb ersichtlich. Ist es eine geringere Morbidität? Ist es die Folge von Regressangst geschürt durch die Aktivitäten der Prüfgremien oder ist dies die Folge von mehr Rationalität? Letzteres – hoffe ich.

Durch eine rationale, kostengünstige, in manchen Fällen auf medikamentöse Therapie verzichtende Behandlungsweise bildet sich die Morbidität nicht mehr in der Verordnungsweise ab. Bei einer für die Zukunft geplanten morbiditätsorientierten Vergütung muss ein Weg gefunden werden, um Morbidität korrekt abzubilden. Je weniger Medikamente verordnet werden, desto wichtiger ist eine exakte ICD-10-Codierung. Hätten Sie es für möglich gehalten, dass bei einer schweren, für den Risikostrukturausgleich wichtigen Erkrankung, nur 60 Prozent der Diagnosen dem Schweregrad entsprechend verschlüsselt wurden? Eine richtige Codierung verschafft den baden-württembergischen Krankenkassen die Mittel, die für die Bezahlung der Verordnungskosten – und unseres Honorars – benötigt werden.

Über die Heilmittelausgaben des laufenden Jahres haben wir keinen Überblick. Sind die Aufwendungen in Folge der zum Teil drastisch abgesenkten Richtgrößen zurückgegangen? Wir wissen es nicht. Eine Rationierung gerade hier wäre nicht verwunderlich. Die KVBW hat ein weit über dem Bund liegendes Ausgabenvolumen für Heilmittel. Einschränkungen in diesem Bereich werden die Unterschiede der Verordnungsweise in Klinik oder Reha-Einrichtung und dem ambulanten Sektor noch viel spürbarer machen als es bei den Arzneimitteln der Fall ist. Es ist – wenn auch spät – gelungen, Praxisbesonderheiten für die besonders betroffenen Schwerkranken zu vereinbaren, die deren Versorgung mit unverzichtbarer Physiotherapie sicherstellt. Die Darstellung dieser Praxisbesonderheiten bildet einen Schwerpunkt dieses Verordnungsforums. Das vorliegende Heft soll Ihnen beim rationalen Umgang mit Arznei- und Heilmitteln helfen.

Ihr



Dr. Jan Geldmacher

INHALTSVERZEICHNIS

Teil 1

Verordnungen in der Arztpraxis – eine anspruchsvolle Aufgabe.....4

Heilmittelverordnung

Heilmittel Praxisbesonderheiten..... 6

Grundsätze einer wirtschaftlichen Heilmittelverordnung..... 11

Heilmittelverordnungen außerhalb des Regelfalles..... 11

Inhalt und Durchführung der Heilmittelverordnung..... 12

KVBW im Dialog: Heilmittelverordnungen – Sie fragen, wir antworten..... 14

Arzneimittelverordnung

Die 20 umsatzstärksten Arzneimittelgruppen in Baden-Württemberg
im Vergleich zum Bund..... 16

Sind Biosimilars gleichwertig mit gentechnisch hergestellten Originalprodukten?..... 17

Einsatz oraler Antidiabetika und GLP-1-Analoga – Update 2009..... 19

Krebsgefahr durch Insulin Glargin?..... 24

Sicherer verordnen: Tinnitustherapie mit unerwarteten Folgen – ein Fallbeispiel..... 24

Pharmakotherapie-Beratung:

Ein Service der KVBW von Ärzten für Ärzte..... 25

Aktuelle Informationen

Änderungen der Sprechstundenbedarfsvereinbarung..... 27

Vorsicht Regressgefahr: Verordnungen für Angehörige der Bundeswehr..... 27

Hypericum-perforatum-Extrakt..... 28

Änderungen der Hilfsmittel-Richtlinie..... 28

Für Sie gelesen

Die JUPITER-Studie kritisch hinterfragt..... 31

Aus dem Prüfgeschäft

Vorläufiger Rechtsschutz gegen Regressforderungen – mangelhafte Datenqualität verhindert Einbehalt.....	34
Aktuelles Urteil des Bundessozialgerichtes - Verordnung Methylphenidat-haltiger Arzneimitteln bei ADHS-Therapie von Erwachsenen.....	35
Dokumentation von Praxisbesonderheiten – bitte keine vorsorglichen Meldungen an die KVBW.....	35

Teil 2

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

Wer ist die Arbeitsgruppe Arzneimittel?	37
Hörsturz und akuter Tinnitus - aktuelle Evidenzlage zur Pharmakotherapie.....	38
Protonenpumpenhemmer auf dem Vormarsch.....	45

Verordnungen in der Arztpraxis – eine anspruchsvolle Aufgabe

Vor Ihnen liegt die elfte Ausgabe der Broschüre „Verordnungsforum“. Den Schwerpunkt dieser Ausgabe bilden Informationen zu den Praxisbesonderheiten für Heilmittel. Die Absenkung der Heilmittel-Richtgrößen 2009 hat zu massiver Verunsicherung und Regressängsten innerhalb der Ärzteschaft geführt. Für uns war klar, diese Absenkung nur akzeptieren zu können, wenn die immer wieder geforderte Festlegung von Praxisbesonderheiten beziehungsweise die Berücksichtigung von Praxisbesonderheiten in diesem Jahr vertraglich verankert wird. Nach langwierigen Verhandlungen ist es der KVBW Anfang Juli 2009 gelungen, mit den baden-württembergischen Krankenkassen eine Liste von Praxisbesonderheiten für die Verordnung von Heilmitteln zu vereinbaren. Dabei handelt es sich um einen Katalog, der eindeutig festlegt, bei welchen Erkrankungen die Verordnung von Physio-, Ergotherapie oder Logopädie das Heilmittelbudget des Arztes nicht belastet. Wir betrachten diese Liste als einen ersten Schritt in die richtige Richtung. Allerdings müssen die Praxisbesonderheiten in einem nächsten Schritt – in Kooperation mit den verschiedenen Fachgruppen und in Verhandlungen mit den Krankenkassen – erweitert werden.

In der Rubrik Arzneimittelverordnung erhalten Sie aktuelle Hinweise zum Einsatz von Biosimilars und oralen Antidiabetika. Wie immer informieren wir Sie unter „Neues aus dem Prüfgeschäft“ über aktuelle Ergebnisse von Prüfverfahren und rechtliche Stolperfallen im Verfahren, um Ihnen so auch für Ihre Verordnungspraxis nützliche Tipps an die Hand zu geben.

Im zweiten Teil der Broschüre haben wir uns gemeinsam mit den Vertragspartnern – den Krankenkassen – aufgrund der aktuellen Diskussionen mit der Evidenzlage zur Therapie des Hörsturzes und des akuten Tinnitus auseinandergesetzt. In einem zweiten Schwerpunkt befassen wir uns erneut mit der Wirkstoffgruppe der Protonenpumpeninhibitoren (PPI). Durch die Verfügbarkeit weiterer Generika und die Verfügbarkeit der Wirkstoffe Omeprazol und Pantoprazol als Arzneimittel zur Selbstmedikation hat sich das Preisgefüge im Markt deutlich verschoben. Dies hat nicht nur Auswirkungen auf die Zielvereinbarung 2009 sondern ist auch Anlass, uns erneut dem rationalen Einsatz der PPI zu widmen.

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

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

*Über der Klammer
am unteren Seitenrand
fasst **Teil 2** Informationen
der KVBW und der
Landesverbände der
Krankenkassen nach
§ 73 Absatz 8 SGB V
zusammen.*

VERORDNUNGSFORUM 11

TEIL 1

HEILMITTEL

Heilmittel – Praxisbesonderheiten

In langwierigen Verhandlungen mit den baden-württembergischen Krankenkassen über die Einführung von Praxisbesonderheiten konnte die KVBW einen Durchbruch erzielen: Rückwirkend zum 1. Januar 2009 gilt eine Liste mit Praxisbesonderheiten für Heilmittel (Protokollnotiz zur Prüfvereinbarung).

Eine vereinbarte Praxisbesonderheit bedeutet für die Heilmittel verordnende Praxis, dass eine unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten verordnete Heilmittelbehandlung nicht das Heilmittelbudget der Praxis belastet. Das ist vor allem für Praxen mit vielen schwerkranken und somit verordnungssensiblen Patienten von großer Bedeutung.

Die Praxisbesonderheiten werden von der Prüfungsstelle bei der Prüfung der verordneten Heilmittel nach Paragraph 106 Absatz 5 a SGB V vor Einleitung eines Prüfverfahrens von den Verordnungsstellen des Arztes abgezogen. Der Vertragsarzt hat dabei grundsätzlich zu prüfen, ob innerhalb einer Praxisbesonderheit ein gleichwertiger Therapieerfolg mit preiswerteren Heilmitteln zu erreichen ist (Preisliste: www.kvawue.de → Mitglieder → Dienstleistungen → Verordnungsmanagement → Heilmittel). Eine indikationsgerechte Verordnung wird hierbei vorausgesetzt.

Basis dieser Vorgehensweise ist die Anwendung der in den Tabellen 1 bis 4 dargestellten Praxisbesonderheiten im Rahmen eines abgestuften Filter-

Systems (= Abzugssystem). Die in Filter 4 genannten Verordnungen werden ohne regelhafte Indikationsüberprüfung abgezogen (100-prozentiger Direktabzug). Die in Filter 5 aufgeführten Praxisbesonderheiten werden **indikationsbezogen** ebenfalls zu 100 Prozent als Praxisbesonderheit anerkannt. Im Unterschied zu Filter 4 wird hier jedoch regelhaft die Indikationsstellung überprüft.

Die im Filter 6 genannten Indikationen sind bei durchschnittlichem Vorkommen bei der Festsetzung der Richtgrößen berücksichtigt worden. Übersteigt die Morbidität den Durchschnitt der Fach- beziehungsweise Prüfgruppe erfolgt eine Berücksichtigung der Mehrkosten durch die Prüfungsstelle (Filter 6b mit stichprobenartiger Indikationsüberprüfung).

Um die Anerkennung von indikationsbezogenen Praxisbesonderheiten in der Vorabprüfung technisch realisieren zu können, ist die vollständige und korrekte Angabe des entsprechenden ICD-10-Codes und des Indikationsschlüssels aus dem Heilmittelkatalog auf dem Verordnungsblatt notwendig. Überdies empfehlen wir, Namen und Indikationsstellung in den Patientenakten zu dokumentieren, damit im Falle einer Anfrage der Prüfungsgremien diese Unterlagen auch in Ihrer Praxis griffbereit vorliegen.

Die Vertragspartner sind sich einig, dass die vereinbarte „Filterkonzeption“ hinsichtlich der als Praxis-

besonderheit berücksichtigungsfähigen Sachverhalte nicht abschließend sein kann. Vielmehr können durch die vereinbarten Praxisbesonderheiten bereits vor Einleitung einer Prüfung diese Verordnungs-kosten herausgerechnet werden. Weitere Praxisbesonderheiten ermittelt die Prüfungsstelle auf Antrag des Arztes, auch durch Vergleich mit den Diagnosen und Verordnungen in einzelnen Anwendungsbereichen der entsprechenden Fachgruppe.

Bitte beachten Sie, dass die hier genannten Praxisbesonderheiten nur für den Prüfungszeitraum 2009 Anwendung finden können. Unser Ziel ist es, fortlaufend weitere differenzierte Orientierungskriterien für eine wirtschaftliche Heilmittelverordnung und für die standardisierte Erkennung von Praxisbesonderheiten zu entwickeln.

Systematik der Praxisbesonderheiten

Tabelle 1

Filter 4: Fach- und prüfgruppenunabhängige Praxisbesonderheiten ohne regelhafte Indikationsüberprüfung (Direktabzug)

Indikationsschlüssel nach Heilmittelkatalog	Diagnosengruppe
AT3	Störungen der Atmung bei Mukoviszidose
LY3	chronische Lymphabflussstörungen bei bösartigen Erkrankungen zum Beispiel nach OP / Radiatio Mammakarzinom Malignome Kopf / Hals Malignome des kleinen Beckens
SP6	Störungen der Sprechmotorik Dysarthrie / Dysarthrophonie / Sprechapraxie
DF	Diabetisches Fußsyndrom mit Neuropathie und / oder Angiopathie im Stadium Wagner 0 zum Beispiel abgeheiltes Plantar-Ulcus

Tabelle 2

Filter 5: Fach- und prüfgruppenunabhängige Praxisbesonderheiten mit regelhafter Indikationsüberprüfung (Direktabzug)

Indikationsschlüssel nach Heilmittelkatalog	Diagnosengruppe	Praxisbesonderheit
ZN1	ZNS-Erkrankungen einschließlich des Rückenmarks längstens bis zur Vollendung des 18. Lebensjahrs z. B. prä-, peri-, postnatale Schädigungen (z. B. Meningomyelocele, infantile Cerebralparese, Spina bifida) zerebrale Blutung, Tumor, Hypoxie Schädelhirn- und Rückenmarkverletzungen Meningoencephalitis, Poliomyelitis Querschnittssyndrome Vorderhornkrankungen des Rückenmarks	
ZN2	ZNS-Erkrankungen einschließlich des Rückenmarks nach Vollendung des 18. Lebensjahrs	Multiple Sklerose, ALS, infantiles Cerebralsyndrom und Apoplex ein Jahr nach auslösendem Ereignis
EN1	ZNS-Erkrankungen und / oder Entwicklungsstörungen längstens bis zur Vollendung des 18. Lebensjahrs	
EN2	ZNS-Erkrankungen nach Vollendung des 18. Lebensjahrs zum Beispiel Schädelhirntrauma, M. Parkinson, Multiple Sklerose, Apoplex, Blutung, zerebraler Tumor, Z. n. zerebraler Hypoxie, Cerebralparese	Multiple Sklerose, ALS, infantiles Cerebralsyndrom und Apoplex ein Jahr nach auslösendem Ereignis
PS1	Entwicklungsstörungen	Autismus

Bitte beachten Sie bei den indikationsbezogenen Praxisbesonderheiten die in der dritten Spalte von Tabelle 2 und 4 genannten einschränkende Voraussetzungen.

Beispiel: Während Heilmittelverordnungen nach dem Indikationsschlüssel ZN1 analog zu den im Heilmittelkatalog aufgelisteten Diagnosegruppen als Praxisbesonderheit gewertet werden, sind Heilmittelverordnungen nach dem Indikationsschlüssel

ZN2 nur eingeschränkt bei den in der dritten Spalte genannten Diagnosen (Multiple Sklerose, ALS, infantiles Cerebralsyndrom und Apoplex ein Jahr nach auslösendem Ereignis) als Praxisbesonderheit abzugsfähig.

Tabelle 3

**Filter 6a: Fach- beziehungsweise prüfgruppenspezifische Praxisbesonderheiten
aufgrund indikationsbezogener Durchschnittswerte (Mehrkosten)**

Indikationsschlüssel nach Heilmittel- katalog	Diagnosengruppe
SP2	Störungen der auditiven Wahrnehmung
SP3	Störungen der Artikulation Dyslalie zum Beispiel bei Hörstörungen, frühkindlichen Hirnschäden, orofazialen Störungen, Anomalien der Zahnstellung des Kiefers und des Gaumens im Rahmen einer sprachlichen Reifestörung
SP4	Störungen der Sprache bei hochgradiger Schwerhörigkeit oder Taubheit zum Beispiel angeboren, erworben durch Infektionen, ototoxisch, Traumata, Hörsturz, Missbildungen, Tubenbelüftungsstörung nach Cochlea- Implantat-Versorgung
SP5	Störungen der Sprache nach Abschluss der Sprachentwicklung Aphasien / Dysphasien zum Beispiel durch ischämische Insulte, intracerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutungen, Hirnkontusionen, Encephalitiden, Hirntumoren, Hirnoperation degenerative Erkrankungen, Schädel-Hirn-Traumen
EN3	Rückenmarkserkrankungen z. B. Querschnittssyndrom komplett / inkomplett, Vorderhornschädigungen (zum Beispiel Poliomyelitis), Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Tabelle 4

Filter 6b: Fach- beziehungsweise prüfgruppenspezifische Praxisbesonderheiten aufgrund indikationsbezogener Durchschnittswerte (Mehrkosten) mit stichprobenartiger Indikationsüberprüfung

Indikationsschlüssel nach Heilmittelkatalog	Diagnosengruppe	Praxisbesonderheit
LY2	Lymphabflussstörungen mit prognostisch länger andauerndem Behandlungsbedarf zum Beispiel primäre (angeborene) Schädigung des Lymphsystems sekundäre (erworbene) Schädigung des Lymphsystems zum Beispiel nach Operationen, Bestrahlungen, Verletzungen, Entzündungen, bei venöser Insuffizienz mit Hautschädigungen (zum Beispiel Ulcus cruris), bei postthrombotischem Syndrom nach interventioneller / operativer Behandlung von Gefäßerkrankungen	
SP1	Störungen der Sprache vor Abschluss der Sprachentwicklung zum Beispiel bei Entwicklungsstörungen, frühkindlichen Hirnschädigungen, peripheren und zentralen Hörstörungen, peripheren Anomalien der Sprechorgane, genetisch bedingten Krankheiten, Mehrfachbehinderungen, familiärer Sprachschwäche mit Krankheitswert	
WS2	Wirbelsäulenerkrankungen mit prognostisch länger dauerndem Behandlungsbedarf (insbesondere Einschränkungen von relevanten Aktivitäten des täglichen Lebens, multistrukturale oder funktionelle Schädigung)	motorische Parese von Extremitätenmuskeln / sensomotorische Defizite
EX1-EX3	Verletzungen / Operationen und Erkrankungen der Extremitäten und des Beckens mit prognostisch kurzzeitigem Behandlungsbedarf mit prognostisch mittelfristigem Behandlungsbedarf (insbesondere Einschränkungen von relevanten Aktivitäten des täglichen Lebens, multistrukturale funktionelle Schädigungen) mit prognostisch längerem Behandlungsbedarf (insbesondere Einschränkungen von relevanten Aktivitäten des täglichen Lebens, multistrukturale funktionelle Schädigungen)	Maßnahmen der Physikalischen Therapie für die ersten zwei Monate nach chirurgisch-orthopädischen Operationen sowie unfallchirurgischer Fälle nach ambulanten Operationen und kurzstationären Eingriffen

Grundsätze einer wirtschaftlichen Heilmittelverordnung

Im Jahr 2007 entfielen knapp acht Prozent des Bruttoverordnungsvolumens für Heilmittel auf Hausbesuche, wohingegen nur 0,4 Prozent des Bruttoverordnungsvolumens für Gruppenbehandlungen aufgewendet wurde. Mit knapp 39 Prozent des Bruttoverordnungsvolumens für Heilmittel liegen die Einzelbehandlungen Physiotherapie im Jahr 2007 unangefochten an der Spitze (Verordnungsdaten Heilmittel 2007 des MDK Baden-Württemberg).

Aus diesen Zahlen lassen sich konkrete Handlungsansätze für eine wirtschaftliche Heilmittelverordnung ableiten:

Hausbesuche und Therapien in Einrichtungen dürfen nur dann verordnet werden, wenn aus medizinischen Gründen die Therapie in der Praxis des Heilmittelerbringers nicht möglich ist.

Therapien in Kindertagesstätten, Schulen und anderen vergleichbaren Einrichtungen gehören nicht zum Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenversicherung und dürfen nicht verordnet werden.

Empfehlen Sie Ihren Patienten bei leichteren Störungen Übungen oder Sport und nutzen Sie ver-

stärkt die Möglichkeit einer Gruppentherapie. Denn diese kann sowohl die Motivation erhöhen als auch Selbsthilfepotenziale fördern und kann so den durch die Anwendung von Heilmitteln zu erzielenden Therapieerfolg mittel- und langfristig sichern.

Verzichten Sie auf nicht erforderliche ergänzende Heilmittel und wählen Sie kostengünstige Therapiemaßnahmen, zum Beispiel durch kostenbewusste Auswahl der Thermo-therapie.

Bitte beachten Sie, dass die im Heilmittelkatalog genannten Verordnungshöchstmengen im Regelfall das Maximum der möglichen Heilmittelverordnungen darstellen. Damit lässt sich in den allermeisten Fällen das erwünschte Therapieziel erreichen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die Höchstmenge regelmäßig auszuschöpfen wäre. In vielen Fällen genügt auch die Verordnung einer geringeren Anzahl von Heilmittelanwendungen. Da das Therapieziel oft im Erlernen eines Eigen-Übungsprogrammes bestehen wird, sollte die Verantwortung für die Sicherung des Therapiezieles baldmöglichst – ohne Ausschöpfen der Verordnungshöchstmengen – auf die aktive Mitarbeit des Patienten gestützt werden.

Heilmittelverordnungen außerhalb des Regelfalles

Heilmittelverordnungen außerhalb des Regelfalles bedürfen grundsätzlich der Genehmigung durch die Krankenkasse. Allerdings darf – nach der Heilmittel-Richtlinie 11.5 – die Krankenkasse auf ihr Genehmigungsrecht verzichten. In Übereinstimmung mit dieser Richtlinie haben die meisten Krankenkassen der KVBW gegenüber erklärt, auf das Steuerungsinstrument des Genehmigungsvorbehaltes zu verzichten. Sie finden eine Zusammenstellung aller Krankenkassen, die auf den Genehmigungsvorbehalt verzichtet haben auf unserer Homepage: www.kvbawue.de → Mitglieder → Dienstleistungen → Verordnungsmanagement → Heilmittel.

Eine überdurchschnittliche Verordnung von Heilmitteln außerhalb des Regelfalles kann ein Grund für eine Überschreitung Ihres Richtgrößenvolumens sein. Dies schließt jedoch nicht aus, dass ein Vertragsarzt mit seinen Heilmittelverordnungen insgesamt in eine Wirtschaftlichkeitsprüfung einbezogen werden kann.

Verordnungen außerhalb des Regelfalles werden nicht per se als Praxisbesonderheit anerkannt.

Inhalt und Durchführung der Heilmittelverordnung

Die Krankenkassen beauftragen zunehmend out-sourcete Dienstleister, die die Verordnungen unmittelbar prüfen. Ist das Formular nicht korrekt oder unvollständig ausgefüllt, kann es zu Anträgen durch die Krankenkassen auf Einzelfallprüfung Ihrer Heilmittelverordnungen kommen. Im Rahmen von Richtgrößenprüfungen kann das fehlerhafte oder unvollständige Ausfüllen von Heilmittel-Verordnungen dazu führen, dass Praxisbesonderheiten nicht anerkannt werden (weitere Informationen hierzu siehe auch „Heilmittel-Liste mit Praxisbesonderheiten“ Seite 6). Ebenso kann daraus resultieren, dass die Krankenkasse dem Leistungserbringer die Vergütung verweigert.

Die Verordnung erfolgt ausschließlich auf den vereinbarten Vordrucken Muster 13, 14 und 18. Die Vordrucke müssen vollständig ausgefüllt werden.

Änderungen und Ergänzungen der Heilmittelverordnung bedürfen einer erneuten Arztunterschrift mit Datumsangabe. Ausnahmen hiervon sind Änderungen der Behandlungsfrequenz sowie die Durchführung der Heilmitteltherapie als Einzeltherapie, wenn Sie als behandelnder Arzt Gruppentherapie verordnet haben. In diesen Fällen kann der Therapeut nach Rücksprache mit Ihnen die Änderung auf dem Verordnungsvordruck dokumentieren.

Sie finden die Rezeptvordrucke (und diese Erläuterungen) auch auf unserer Homepage: www.kvbawue.de → Zugang für Mitglieder → Dienstleistungen → Verordnungsmanagement → Heilmittel.

Tabelle: Erforderliche Einzelangaben für die individuelle Therapie

Einzelangaben	Anmerkungen
Erstverordnung / Folgeverordnung	<ul style="list-style-type: none"> • zwingende Angabe von Erst- oder Folgeverordnung • Folgeverordnung: jede Verordnung nach einer Erstverordnung bei derselben Erkrankung
Verordnung außerhalb des Regelfalls	<ul style="list-style-type: none"> • Alternativ zur Erst- oder Folgeverordnung anzukreuzen, wenn sich mit der vorgegebenen Gesamtverordnungsmenge gemäß Heilmittelkatalog die Behandlung nicht abschließen lässt • Die Angabe einer Begründung im unteren Bereich des Verordnungsvordrucks ist immer erforderlich (siehe unten),
Gruppentherapie	Feld bitte ankreuzen, sofern Einzeltherapie nicht medizinisch zwingend geboten ist
Behandlungsbeginn spätestens am	Datum bitte angeben, wenn die Behandlung nicht innerhalb von 10 Tagen - beziehungsweise 14 Tagen bei Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie sowie Ergotherapie - nach Ausstellung der Verordnung begonnen werden soll – ansonsten bleibt das Feld frei
Hausbesuch	Pflichtfeld: muss mit ja oder nein ausgefüllt werden
Therapiebericht	ja oder nein ankreuzen, je nachdem, ob eine Rückäußerung des Therapeuten erwünscht ist

Verordnungsmenge	<p>Pflichtfeld:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regelfall: maximale Verordnungsmengen je Verordnungsblatt sowie Gesamtverordnungsmenge nach Heilmittelkatalog beachten • Außerhalb des Regelfalls: keine Mengenbegrenzung, aber maximal für 12 Behandlungswochen
Heilmittel nach Maßgabe des Kataloges	<p>Pflichtfeld: Angabe des Heilmittels, auch in Kurzform und gegebenenfalls ergänzende Angaben zum Heilmittel (zum Beispiel KG oder Übungsbehandlung im Bewegungsbad) Verordnetes Heilmittel muss zum eingetragenen Indikationsschlüssel passen Manuelle Lymphdrainage sowie Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie: zwingende Angabe der Therapiedauer 30, 45 oder 60 Minuten</p>
Anzahl pro Woche	<p>Pflichtfeld: Die wöchentliche Frequenzempfehlung ist immer anzugeben. Hierbei sollte der Gesundheitszustand und das Konzentrationsvermögen des Patienten Berücksichtigung finden</p>
Indikationsschlüssel	<ul style="list-style-type: none"> • setzt sich aus der Bezeichnung der Diagnosengruppen und der Leitsymptomatik zusammen (z. B. „ZNIa“) • Abweichend davon ist für die Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie sowie für die Ergotherapie lediglich die Bezeichnung der Diagnosengruppe anzugeben.
Diagnose mit Leitsymptomatik	<p>Pflichtfeld:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einschließlich Therapieziel(en) nach Maßgabe des Heilmittelkataloges • Angabe des ICD-10-Schlüssels. Dieser ist für die Anerkennung von Praxisbesonderheiten im Rahmen einer Richtgrößenprüfung zwingend erforderlich • Leitsymptomatik immer angeben, es sei denn sie ergibt sich bereits aus dem Indikationsschlüssel • Gegebenenfalls ergänzende Hinweise (zum Beispiel Befunde, Vor- und Begleiterkrankungen) • Es ist nur ein Regelfall pro Verordnungsblatt zulässig (dies gilt sowohl für unabhängige Erkrankungen derselben Diagnosengruppe als auch verschiedener Diagnosengruppen)
medizinische Begründung bei Verordnungen außerhalb des Regelfalls	<ul style="list-style-type: none"> • ist einschließlich prognostischer Einschätzung immer erforderlich
spezifische für die jeweilige Heilmitteltherapie relevante Befunde	<ul style="list-style-type: none"> • insbesondere bei Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie sowie Ergotherapie
Spezifizierung der Therapieziele	<ul style="list-style-type: none"> • nur notwendig, wenn sie sich nicht aus der Diagnose und Leitsymptomatik ergeben

KVBW im Dialog: Heilmittelverordnungen – Sie fragen, wir antworten

Muss ich die Wärmetherapie näher spezifizieren?

Aus medizinischen Gründen aber auch aus wirtschaftlichen Gründen sollten Sie die genaue Bezeichnung der Wärmetherapie vornehmen, da ansonsten der Therapeut die Auswahl trifft. Die Preise der Therapieformen sind unterschiedlich und liegen zwischen drei Euro (Wärmeanwendung mittels Strahler) und neun Euro (Natur-Moor) je Behandlungseinheit.

Ich werde immer gebeten, manchmal sogar gedrängt, einen Hausbesuch für eine Therapie in einer Einrichtung auszustellen. Es gibt immer wieder unterschiedliche Aussagen, wann dies möglich ist.

Hausbesuche sind generell nur aus medizinischen oder medizinisch-therapeutischen Gründen verordnungsfähig. Diese können sein:

- Immobilität des Patienten, das heißt der Patient ist nicht in der Lage, den Therapeuten in der Praxis aufzusuchen
- oder
- therapeutisch zwingende Gründe, das heißt die Therapie muss zwingend im häuslichen Umfeld durchgeführt werden.

Können Doppel-Behandlungseinheiten verordnet werden?

Grundsätzlich sollen Heilmittel je Behandlungstag maximal nur einmal verordnet beziehungsweise abgegeben werden. In seltenen medizinischen Fällen kann jedoch der Arzt auch eine Doppelbehandlung verordnen.

Ist auf dem Rezept im Feld „Verordnungsmenge“ die Anzahl „6“ angegeben und zusätzlich im Feld „Heilmittel nach Maßgabe des Katalogs“ der Vermerk „Doppelbehandlungen KG“, dann dürfen nur drei Doppelbehandlungen Krankengymnastik abgegeben werden. Der Physiotherapeut kann dann maximal sechs Behandlungen abrechnen.

Wird bei einem Wechsel bei gleichbleibendem Krankheitsbild von einer Diagnosengruppe mit kurzzeitigem Behandlungsbedarf in eine Diagnosengruppe mit länger andauernden Behandlungsbedarf (zum Beispiel von LY1 zu LY2) ein neuer Regelfall ausgelöst?

Nein. Es ist eine Folgeverordnung auszustellen und die vorherigen Behandlungseinheiten gemäß Heilmittelkatalog anzurechnen (zum Beispiel LY2: 30 Einheiten – LY1: 12 Einheiten = es verbleiben im Regelfall unter LY2 noch 18 verordnungsfähige Einheiten).

Muss vor einer Verordnung außerhalb des Regelfalls stets das Verfahren über Erst- und Folgeverordnung(en) durchlaufen werden?

Ja. Eine Verordnung außerhalb des Regelfalls kann erst ausgestellt werden, wenn die Verordnungen im Regelfall bis zur Gesamtverordnungsmenge durchlaufen wurden.

Allerdings ist es möglich, eine Verordnung außerhalb des Regelfalls schon dann auszustellen, wenn aus der Gesamtverordnungsmenge des Regelfalls weniger als drei Einheiten verfügbar sind und die verordnete Menge die verfügbaren Behandlungseinheiten aus der Gesamtverordnungsmenge des Regelfalls überschreitet (zum Beispiel Verordnungsmenge des Regelfalls 24, davon sind 22 Einheiten verbraucht; es werden mehr als die im Regelfall noch verfügbaren 2 Einheiten benötigt; in diesen Fällen kann eine Verordnung außerhalb des Regelfalls mit zum Beispiel 12 Einheiten ausgestellt werden). Diese Regelung gilt auch für chronisch kranke Patienten.

Ist eine Begrenzung der Verordnung außerhalb des Regelfalls hinsichtlich der Anzahl der Behandlungseinheiten je Verordnung erforderlich?

Ja. Eine Begrenzung der Anzahl ist erforderlich. Eine ausschließlich zeitliche Befristung (zum Beispiel 3 Monate oder bis 31. Oktober 2009) ist nicht möglich. Die Anzahl ist maximal so zu bemessen, dass abhängig von der Behandlungsfrequenz die Behandlung spätestens nach 12 Wochen endet und eine ärztliche Kontrolle erfolgt.

Der Katalog sieht Verordnungen außerhalb des Regelfalls vor. Wie häufig sind solche Verordnungen möglich?

Die Anzahl der möglichen Wiederholungsverordnungen außerhalb des Regelfalls ist nicht festgelegt. Sie richtet sich zwingend nach der medizinischen Notwendigkeit im Einzelfall.

Kann ich bei einer schwer rheumakranken Patientin eine Hyperkeratosebehandlung als Heilmittel verordnen?

Podologische Therapien können nur dann zu Lasten der Krankenkassen verordnet werden, wenn die krankhaften Veränderungen an den Füßen infolge eines Diabetes mellitus aufgetreten sind. Beim Patienten muss neben dem Diabetischen Fußsyndrom im Wagner-Stadium 0 auch eine Neuropathie und/oder Angiopathie diagnostiziert sein. Die Behandlung von Hautdefekten und Entzündungen im Bereich Wagner-Stadium 1 bis Wagner-Stadium 5 sowie eingewachsene Zehennägel sind grundsätzlich ärztliche Leistungen und stellen daher keine Indikation zur Verordnung von Maßnahmen der Podologischen Therapie dar.

Klassifikation diabetischer Fußläsionen nach Wagner:

- 0) keine Läsion, gegebenenfalls Fußdeformation oder Zellulitis, abgeheiltes Plantar-Ulkus
 - 1) oberflächliche Ulzeration
 - 2) tiefes Ulkus bis zur Gelenkkapsel, zu Sehnen oder Knochen
 - 3) tiefes Ulkus mit Abszedierung, Osteomyelitis, Infektion der Gelenkkapsel
 - 4) begrenzte Nekrose im Vorfuß- oder Fersenbereich
 - 5) Nekrose des gesamten Fußes

Erfolgen alle Folgeverordnungen über Podologische Therapie innerhalb des Regelfalls?

Ja, da keine Gesamtverordnungsmenge festgelegt ist, erfolgen alle Verordnungen zur kontinuierlichen Behandlung als Folgeverordnungen im Regelfall. Bei einer Therapiepause von 12 Wochen wird ein neuer Regelfall mit einer Erstverordnung ausgelöst.

Darf der Podologe einen Fuß mit Schädigungen, klassifiziert nach Wagner-Stadium 1 bis Wagner-Stadium 5, behandeln?

Ja, wenn sich eine geschlossene Fehlbeschwielung (Wagner-Stadium 0) an einem anderen Ort am gleichen Fuß befindet und der Behandlung mit podologischen Maßnahmen bedarf. Die Stellen mit Wagner-Stadium 1 bis 5 dürfen nicht durch den Podologen behandelt werden.

Welche Informationsbroschüren zur Heilmittelverordnung stehen mir zur Verfügung?

Die Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg versendet auf Nachfrage die Heilmittel-Richtlinien, sowie die Ergänzenden Erläuterungen zu den Heilmittel-Richtlinien.

Diese Informationen finden Sie auch auf unserer Homepage: www.kvbawue.de → Mitglieder → Dienstleistungen → Ordnungsmanagement → Heilmittel

ARZNEIMITTELVERORDNUNG

Die 20 umsatzstärksten Arzneimittelgruppen in Baden-Württemberg im Vergleich zum Bund

Übersicht Bruttokosten [Euro] – Gesamtjahr 2008 – Datenbasis GAmSi

Rang	Indikationsgruppe	Baden-Württemberg		Bund	Abweichung zum Bund (Prozent)
		Bruttoumsatz (Tsd. Euro)	Bruttoumsatz je 1.000 Vers.	Bruttoumsatz je 1.000 Vers.	
1	Immunmodulatoren	287.914	32.293	29.474	9,57
2	Analgetika/Antirheumatika	261.528	29.334	31.754	-7,62
3	Psychopharmaka	260.755	29.247	26.950	8,52
4	Antihypertonika	194.800	21.849	24.084	-9,28
5	Zytostatika usw.	191.827	21.516	21.267	1,17
6	Antibiotika/Antiinfektiva	178.391	20.009	20.040	-0,16
7	Magen-Darm-Mittel	174.884	19.615	20.230	-3,04
8	Antidiabetika	174.366	19.557	23.226	-15,79
9	Broncholytika/Antiasthmatika	160.401	17.991	20.232	-11,08
10	Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker u. Hemmstoffe d. Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems	158.761	17.807	20.021	-11,06
11	Lipidsenker	88.347	9.909	10.148	-2,35
12	Parkinsonmittel usw.	62.258	6.983	7.146	-2,28
13	Osteoporosemittel/Calcium-/Knochenstoffwechselregulatoren	60.107	6.741	7.435	-9,33
14	Ophthalmika	58.889	6.605	6.528	1,18
15	Thrombozytenaggregationshemmer	57.450	6.443	6.284	2,54
16	Hypophysen-Hypothalamushormone	57.037	6.397	5.444	17,51
17	Antikoagulantia	56.954	6.388	5.822	9,72
18	Antiepileptika	55.952	6.275	6.275	0,00
19	Dermatika	52.755	5.917	5.906	0,19
20	Antianämika	46.965	5.267	5.896	-10,66

Die Tabelle zeigt, dass die Ärztinnen und Ärzte in Baden-Württemberg in elf von zwanzig Indikationsgebieten weit unter dem Bundesdurchschnitt verordnen. Trotz naturgemäß steigender Arznei-

mittelausgaben ist dies ein Erfolg der steten Bemühungen der baden-württembergischen Ärztinnen und Ärzte um eine rationale Pharmakotherapie.

Sind Biosimilars gleichwertig mit gentechnisch hergestellten Originalprodukten?

Um diese Frage beantworten zu können, muss man sich folgende Punkte klar machen:

Bei Biosimilars handelt es sich um Äquivalente Biotechnologische Arzneimittel die nach Ablauf des Patentschutzes eines gentechnisch hergestellten Originalproduktes auf den Markt kommen und diesem „ähnlich“ sind [1]. Nicht ganz korrekt ausgedrückt sind es Biogenerika. Unter dem Begriff Follow-on-Biologicals versteht man Biologicals die sich im Gegensatz zum Originalprodukt durch eine Weiterentwicklung kennzeichnen (zum Beispiel pegylierte Arzneistoffe).

Da es sich um rekombinante Arzneistoffe handelt, hängt die Qualität derselben direkt vom Herstellungsprozess und den verwendeten Organismen ab. Der arzneilich wirksame Bestandteil kann somit nicht wie bei herkömmlichen Generika „identisch“ sein [5]. Somit kann man biosimilare Arzneimittel eher wie Arzneimittel aus einer pharmakologisch definierten Arzneimittelklasse (zum Beispiel Beta-blocker) betrachten. Sie verfügen über den gleichen Angriffspunkt und den gleichen Wirkmechanismus, sind strukturell ähnlich, aber nicht identisch [5].

Je nach Herstellungsprozess können sich verschiedene Proteinkonformationen und Glykosylierungen ein und desselben Proteins ergeben. Dies kann Auswirkungen auf die Immunogenität sowie die Nebenwirkungen und Wirkungen der einzelnen Produkte haben. Deshalb unterliegen Biosimilars speziellen Zulassungskriterien [2, 3].

Im Gegensatz zu herkömmlichen Generika, bei denen nur Bioäquivalenzstudien gefordert sind, müssen bei Biosimilars eigene präklinische und klinische Vergleichsstudien zum Referenzprodukt vorgelegt werden. Ziel ist, eine klinische Äquivalenz zum Originalprodukt sicherzustellen. Des Weiteren verlangt die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) nach der Zulassung ein Pharmakovigilanz-Programm (inklusive Safety-Studie und Risiko-Management-Plan), da zum Beispiel Fragen zur Immunogenität vor der Zulassung nicht abschließend geklärt werden können.

Es werden auch eine genaue Beschreibung des Herstellungsprozesses sowie Inprozess-Kontrollen gefordert. Solche Untersuchungen sind bei klassischen, synthetischen Generika nicht nötig.

Damit immer der gleiche Herstellungsprozess garantiert und die Sicherheit des Produktes nach der Zulassung verfolgt werden kann, ist ein solcher Forderungskatalog absolut notwendig. Denn selbst kleine Änderungen beispielsweise in den verwendeten Stoffen während der Herstellung können große Auswirkungen auf das Nebenwirkungsprofil des Produktes haben. Dies zeigte sich, als bei Erythropoetin-Präparaten alternative Inhaltsstoffe verwendet wurden und dies zu einer erhöhten Immunogenität führte.

Obwohl es für rekombinantes Interferon alfa eine entsprechende Leitlinie gibt, ist derzeit noch kein biosimilares Produkt auf dem europäischen Markt. Das gleiche gilt für rekombinantes humanes Insulin [5].

Beispiele für Wirkstoffe mit auf dem Markt verfügbaren Biosimilars sind Erythropoetin, Somatotropin und Filgrastim:

Wirkstoff	„Original“	Biosimilar
Erythropoetin (INN Epoetin alfa)		Abseamed® Binocrit® Epoetin alfa Hexal®
Erythropoetin (INN Epoetin zeta)		Silapo® / Retacrit®
Somatropin	Genotropin®	Omnitrope®
	Humatrope®	Valtropin®
Filgrastim	Neupogen®	Biograstim®, Ratiograstim®, Filgrastim ratiopharm® Tevagrastim® Zarzio®

Fazit:

Aufgrund der behördlichen Anforderungen bei der Zulassung sind aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) alle für die Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit notwendig gehaltenen Nachweise von Biosimilars vorhanden. Deshalb können Biosimilars zu Beginn einer Behandlung genauso eingesetzt werden wie das Originalprodukt und somit zu einer wirtschaftlichen Verordnungsweise beitragen.

Wird ein Patient jedoch bereits mit einem biotechnologisch hergestellten Arzneimittel behandelt und soll zum Beispiel aus Kostengründen von dem Arzneimittel des Originalherstellers auf ein biosimilares Arzneimittel umgestellt werden, sind gegebenenfalls andere Dosen, andere Dosierintervalle und unter Umständen auch andere Darreichungswege sowie die zugelassenen Anwendungsgebiete zu beachten. In jedem Fall muss der Patient in der ersten Zeit nach Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden.

Die Auswirkungen der Einführung von Festbetragsgruppen für Somatotropin (Beschluss des G-BA vom 19. März 2009, in Kraft getreten am 14. Mai 2009) und andere Antianämika (Darbepoetin, Darbepoetin alfa, Erythropoetin, Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin delta, Epoetin zeta; Beschluss des G-BA vom 18. Dezember 2008, in Kraft getreten am 19. Februar 2009) auf das Preisgefüge der betroffenen Präparate bleibt abzuwarten.

Literatur

- [1] EMEA Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products), June 2007, Doc.Ref. EMEA /74562/2006 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/39390506en.pdf>, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/7456206en.pdf>
- [2] Article 10.4 Section 4, Part II, Annex I to Directive 2001/83/EC as amended by commission Directive 2003/63/EC and Directive 2004/27/EC
- [3] Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance – quality issues (EMEA/CHMP/4924/05)
- [4] Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars, Berlin, den 09.12.2008, www.akdae.de
- [5]

Einsatz oraler Antidiabetika und GLP-1-Analoga: Update 2009

Evidenzbasierte Diabetestherapie

Die evidenzbasierte Medizin im Sinne von Sackett (1996) ist etwas Wunderbares: Der Patient steht im Mittelpunkt. Zu seinem Besten wird die externe Evidenz in die Diagnostik und Therapie seiner Erkrankung mit einbezogen. Sobald der Patientenbezug verlassen wird, scheint es schwierig zu werden: Während die Deutsche Diabetes-Gesellschaft trotz der Ergebnisse der ACCORD- und ADVANCE-Studien in ihren „evidenzbasierten“ aktualisierten Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes (Stand Oktober 2008) als Ziel eine intensive Blutzuckersenkung unter differenziertem Einsatz aller zur Verfügung stehenden Antidiabetika mit Zielwert HbA1c unter 6,5 Prozent fordert, kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) bei seinem ebenfalls „evidenzbasierten“ Vorgehen zu völlig anderen Schlussfolgerungen. Hier wird der Nutzen einer Reihe von Antidiabetika als nur gering oder gar nicht vorhanden eingeschätzt. Die IQWiG-Bewertungen sind erst nach Umsetzung durch den G-BA in den Arzneimittelrichtlinien für den Arzt verbindlich. Unsere kurze Übersicht über orale Antidiabetika und GLP-1-Agonisten soll Ihnen bei Ihrer Therapieentscheidung helfen. (Für interessierte Leser: Im Heft 8/2009 des Arzneitelegramms befassen sich zwei sehr lesenswerte Artikel mit dieser Problematik). Wir werden Sie über die zu erwartenden Beschlüsse des G-BA zeitnah unterrichten.

Orale Antidiabetika sind im Allgemeinen dann indiziert, wenn die individuellen Therapieziele bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes trotz 12-wöchiger lebensstilmodifizierender Maßnahmen nicht erreicht worden sind [1, 2] und wenn eine Insulin-Therapie noch nicht als notwendig erachtet wird.

Metformin

Metformin ist nach wie vor Arzneimittel der Wahl bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern und nach den neuen Therapieempfehlungen der Arzneimit-

telkommission der deutschen Ärzteschaft „Diabetes mellitus“ (März 2009) auch bei nicht übergewichtigen Typ-2-Diabetikern [3, 4]. Es führt zu einer HbA1c-Senkung um 0,6 bis 1,5 Prozent [4]. Wichtige Kontraindikationen sind Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) und Leberinsuffizienz. Höheres Alter (>65 Jahre), das früher als relative Kontraindikation galt, findet sich heute nicht mehr unter der Gegenanzeigen. Jedoch wird eine regelmäßige Messung der Nierenfunktion bei diesen Patienten (1 bis 4 Mal pro Jahr) empfohlen [5].

Sulfonylharnstoffe

Bei Unverträglichkeit beziehungsweise Kontraindikationen gegenüber Metformin ist Glibenclamid indiziert. Es führt zu einer HbA1c-Senkung um 0,7 bis 0,85 Prozent [6]. Obwohl für Glimepirid weniger Hypoglykämien und eine geringere Gewichtszunahme postuliert werden, ist dies durch Studiendaten nicht gesichert [1]. Durch die Einführung von Generika wurde Glimepirid teilweise sogar billiger als Glibenclamid, so dass Glimepirid auch unter wirtschaftlichen Aspekten eine Therapiealternative darstellt.

Die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin wies in der UKPDS-Studie eine erhöhte Mortalität auf [4]; eine abschließende Risikobeurteilung ist jedoch mangels ausreichender Daten nicht möglich [1].

Glinide

Nateglinid und Repaglinid sind Sulfonylharnstoff-Analoga, deren kurzzeitige Stimulation der Insulinsekretion als möglicher Vorteil gegenüber den Sulfonylharnstoffen beworben wird. Eine Monotherapie (mit Repaglinid) ist selten indiziert, zum Beispiel bei (geriatrischen) Patienten mit unregelmäßigem Essverhalten [1]. Repaglinid (NovoNorm®) kann, beziehungsweise Nateglinid (Starlix®) muss laut Zulassung mit Metformin kombiniert werden [5].

Da bislang keine Endpunktstudien vorliegen, sollte eine zurückhaltende Verordnung in Einzelfällen erfolgen [1]. Laut Abschlussbericht des IQWiG gibt es insgesamt keinen Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen der Glinide [7]. Der Gemeinsame Bundesausschuss berät zum Zeitpunkt der Drucklegung aufgrund des vorgelegten IQWiG-Berichtes die Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie.

Glitazone (Thiazolidindione)

Die auch als Insulin-Sensitizer bezeichneten Glitazone stellen eine Therapieoption für übergewichtige Patienten dar, bei denen Kontraindikationen für Metformin bestehen und eine Insulin-Therapie nicht möglich ist [1]. Ein klinischer Nutzen im Sinne der Minderung diabetischer Folgeerkrankungen ist jedoch weder für Pioglitazon (PROactive-Studie [8]) noch für Rosiglitazon hinreichend belegt.

Beide Glitazone erhöhen das Körpergewicht, die Transaminasen und das Risiko einer Herzinsuffizienz. Sie erhöhen zudem das Frakturrisiko bei Frauen, möglicherweise auch bei Männern [9].

Laut Abschlussbericht des IQWiG ist der Langzeitnutzen und –schaden der Glitazone generell nicht ausreichend untersucht [12]. Der Gemeinsame Bundesausschuss berät zum Zeitpunkt der Drucklegung aufgrund des vorgelegten IQWiG-Berichtes die Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie.

α -Glukosidasehemmer

Es fehlen aussagekräftige Studien zu Wirksamkeit und Nutzen von Acarbose beziehungsweise Miglitol [1]. Eine Kombination von Acarbose mit Metformin ist wenig effektiv [1]. Acarbose führte bei Patienten mit Compliance zu einer HbA1c-Senkung um 0,5 Prozent [11]. Aufgrund von Blähungen besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für Therapieabbrüche [13]. Eine Acarbose-Therapie wird nicht generell empfohlen [1]. Eine mögliche Indikation liegt vor, wenn bei postprandialer Hyperglykämie eine Absenkung der Blutzuckerspitzen angestrebt wird [2].

DPP-4-Inhibitoren

Januvia® (Sitagliptin) und Galvus® (Vildagliptin) sind zugelassen zur Zweifach-Kombinationstherapie mit

Metformin, Sulfonylharnstoffen beziehungsweise Glitazonen. Darüber hinaus besteht für Januvia® auch eine Zulassung zur Dreifach-Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff [5] (vgl. Therapiehinweise des G-BA, Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie, S. 98ff. und S. 131ff.). Saxagliptin und Alogliptin sind zwei weitere in der klinischen Prüfung befindliche Substanzen.

Wirkmechanismus: Sitagliptin und Vildagliptin hemmen die Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), welche das körpereigene Inkretinhormon GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) inaktiviert. Durch das vermehrt vorhandene GLP-1 wird die Insulinausschüttung gefördert.

Klinische Wirksamkeit: Die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin beziehungsweise Vildagliptin führte in den Zulassungsstudien zu einer eher mäßigen HbA1c-Senkung um 0,6 bis 0,7 Prozent beziehungsweise 0,5 bis 0,8 Prozent [14, 15].

Da klinische Endpunkte (zum Beispiel kardiovaskuläre Ereignisse, Einfluss auf diabetische Spätkomplikationen) bislang nicht untersucht worden sind, ist die Relevanz des geringen Blutzuckerabfalls nicht beurteilbar.

Unerwünschte Wirkungen: Die Hypoglykämie-Gefahr ist unter DPP-4-Inhibitoren gering (circa 1 bis 1,5 Prozent), da die GLP-1-Wirkung glukoseabhängig erfolgt. Unter den DPP-4-Inhibitoren erfolgt keine Abnahme des Körpergewichts [14], sondern eher eine leichte Gewichtszunahme [15].

Sitagliptin: Gastrointestinale Störungen, Infektionen, Beschwerden im Bewegungsapparat, Hauterkrankungen, Übelkeit, Erbrechen [14]. Eine GFR < 50 ml/min gilt für Sitagliptin als Kontraindikation.

Vildagliptin: Lebertoxizität, Harnwegsinfekte, vereinzelt Angioödeme in Kombination mit einem ACE-Hemmer. Vildagliptin ist bei Herzinsuffizienz NYHA III-IV kontraindiziert [15].

Inkretinmimetika (GLP-1-Analoga)

Das Inkretinmimetikum Exenatid (Byetta®) ist ein synthetisches Eiweiß aus 39 Aminosäuren, das zweimal täglich subkutan gespritzt werden muss. Byetta® ist zugelassen zur Kombinationstherapie mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff [5].

Liraglutid (Victoza®) ist ein weiteres, seit kurzem zugelassenes Inkretinmimetikum. Aufgrund seiner längeren Halbwertszeit (11-15 h) im Vergleich zu Exenatid (2,4 h) ist bei Liraglutid eine einmalige, von der Tageszeit unabhängige Applikation ausreichend [17].

Wirkmechanismus: Durch die Nachahmung der Wirkung des körpereigenen Inkretins GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) kommt es zu einer glukoseabhängigen Stimulation der Insulinsynthese und -sekretion. Als weitere (günstige) Effekte sind eine Verzögerung der Magenentleerung und eine Appetitminderung beschrieben [5].

Klinische Wirksamkeit: Exenatid führte in den bisherigen Studien zu einer mäßigen HbA1c-Senkung um bis zu 1 Prozent [16] und zu einer dosisabhängigen Gewichtsabnahme um 0,7 bis 1,9 kg [19]. Vermutlich beruht der Gewichtsverlust jedoch auch auf der durch Exenatid erzeugten Übelkeit (siehe unten).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW): Bei Kombination von Exenatid mit Metformin kommen Hypoglykämien nicht häufiger vor als unter Metformin allein (circa 5 Prozent). Bei Kombination mit einem Sulfonylharnstoff nehmen Unterzuckerungen dagegen dosisabhängig zu (14 bis 36 Prozent). Sehr häufige UAW sind Übelkeit (50 Prozent), Erbrechen (19 Prozent) und Durchfall (13 Prozent). Nach sieben Monaten leiden offensichtlich immer noch zehn Prozent der Patienten unter Übelkeit. Als weitere UAW sind beschrieben: Kopfschmerzen, Schwindel, innere Unruhe, Schwäche, vermehrtes Schwitzen, Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Schläfrigkeit, Geschmacksstörung, akute Pankreatitis [18]. Mit fünf Prozent versus drei Prozent kommen Reaktionen an der Injektionsstelle unter Exenatid häufiger vor als unter Insulin oder Placebo [20].

Fazit:

- Orales Antidiabetikum der Wahl ist Metformin beziehungsweise ein Sulfonylharnstoff bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin.
- Nateglinid, Repaglinid und Acarbose sind Antidiabetika ohne besonderen Stellenwert.
- Der Einsatz der Glitazone wird nach der Bewertung des IQWiG-Berichtes durch den G-BA neu zu bestimmen sein.
- Sitagliptin und Vildagliptin führen zu einer mäßigen HbA1c-Senkung (0,6 bis 0,8 Prozent). Langzeitdaten zu klinischer Wirksamkeit und Sicherheit liegen nicht vor. Ein Therapiehinweis des G-BA liegt vor.
- Das subkutan zu verabreichende Exenatid führt zu einer HbA1c-Senkung um circa 1 Prozent und zur Gewichtsabnahme, ist jedoch schlecht verträglich. Langzeitnutzen und Sicherheit sind auch hier offen; ein Therapiehinweis des G-BA liegt vor.

Tabelle 1: Kostenvergleich von oralen Antidiabetika einschließlich der neuen Inkretinmetika

Substanzklasse/ Präparat	Wirkstoff	DDD (oral)	Dosierung	Quartalskosten in Euro
Biguanide				
Metformin- Generika	Metformin	2 g	2 x 1 g/d	24,18
Sulfonylharnstoffe				
Glibenclamid- Generika	Glibenclamid	7 mg	2 x 3,5 mg	13,99
Glimepirid- Generika	Glimepirid	2 mg	1 x 2 mg	17,22
Glinide				
Starlix®	Nateglinid	360 mg	3 x 120 mg/d	154,17
NovoNorm®	Repaglinid	4 mg	2 x 2 mg/d	96,20
Glitazone				
Actos®	Pioglitazon	30 mg	1 x 30 mg/d	178,14
Avandia®	Rosiglitazon	6 mg	1 x 8 mg/d*	177,56
α-Glukosidasehemmer				
Glucobay®	Acarbose	300 mg	3 x 100 mg/d	125,61
Diastabol®	Miglitol	300 mg	3 x 100 mg/d	116,55
DPP-4-Inhibitoren				
Januvia®	Sitagliptin	100 mg	1 x 100 mg/d	176,07
Galvus®	Vildagliptin	100 mg	2 x 50 mg/d	187,66
Inkretinmimetika				
Byetta®	Exenatid	15 µg (s.c.)	2 x 5 - 1 x 10 µg/d	364,22
Victoza®	Liraglutid	1,2** mg (s.c.)	1 x 1,2 mg	356,64

Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe online, 1. August 2009.
 Der Preisberechnung liegt die jeweils größte verordnungsfähige Packung zugrunde (N3).
 Die Quartalskosten beziehen sich auf 90 Tage.
 DIMDI: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2009
 (<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/atcddd/version2009/atc-ddd-amtlich-2009.pdf>)

* Keine 6-mg-Packung im Handel.

** Mittlere empfohlene Dosis.

Literatur

- [1] http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/diabetes_ll.pdf
- [2] Matthaei S, Häring H. U. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2008;3 Suppl 2:S157-61
- [3] United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65
- [4] Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Diabetes mellitus (2. Auflage, 2009)
- [5] www.fachinfo.de
- [6] United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53
- [7] IQWiG. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 – Abschlussbericht. Version 1.0, Stand 06.04.2009
- [8] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89
- [9] *a-t* 2007;38:39-40
- [10] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203
- [11] *a-t* 2008;39:115
- [12] IQWiG. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 – Abschlussbericht. Version 1.0, Stand 26.11.2008
- [13] Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care* 1999;22:960-4. Erratum in: *Diabetes Care* 1999;22:1922
- [14] *a-t* 2007;38:56-7
- [15] *a-t* 2008;39:66-7
- [16] Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205
- [17] Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O; Liraglutide Dose-Response Study Group. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:1016-23
- [18] *a-t* 2007;38:43-5
- [19] Davidson MB, Bate G, Kirkpatrick P. Exenatide. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:713-4
- [20] Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, Brodows R, Trautmann M. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007;50:259-67

Krebsgefahr durch Insulin Glargin?

Am 26. Juni 2009 schreckte das IQWiG die Öffentlichkeit auf mit der Pressemitteilung: „Insulin Glargin steigert möglicherweise das Krebsrisiko“. Grundlage war eine von Mitarbeitern des IQWiG und des wissenschaftlichen Instituts der Ortskrankenkassen (WidO) durchgeführte Untersuchung von Daten der AOK zur Krebshäufigkeit nach einer im Mittel 1,63 Jahre dauernden Insulintherapie mit Humaninsulin und den Insulinen Aspart, Lispro und Glargin. Hintergrund war die bekannte Tatsache, dass Insulin generell ein „tumorförderndes“ Potenzial besitzt. Die Fragestellung der Studie war, ob dieses Potenzial bei verschiedenen Insulinen unterschiedlich hoch ist.

Die beobachteten Inzidenzraten von Tumoren waren 2,50/100 Patientenjahre für Humaninsulin und 2,14/100 Patientenjahre für Insulin Glargin. Nach Anwendung in der Biostatistik üblicher Modellierungen errechnet sich für Insulin Glargin ein scheinbar höheres Risiko, an Krebs zu erkranken. Die Autoren betonen, dass diese Feststellungen eine Kausalität nicht beweisen, zumal mögliche Einflussfaktoren in den behandelten Gruppen nicht gleich verteilt waren. Die Kausalität könnte nur durch eine entsprechend große randomisierte Studie wahrscheinlich gemacht werden. Da nach vorliegenden Erkenntnissen eine Krebsentstehung mehrere Jahre benötigt, wäre, wenn die Ergebnisse zuträfen, eher von einer unterschiedlich ausgeprägten Proliferationsförderung verschiedener Insuline auf bestehende Tumore auszugehen.

Inzwischen hat die EMEA, die europäische Arzneimittelbehörde mit einer Pressemitteilung vom 23. Juli 2009 Entwarnung gegeben. Sie sieht auf der Basis der verfügbaren Daten keinen Grund zur Beunruhigung und zur Änderung des Verschreibungsverhaltens.

Den Schlussfolgerungen von Hemkens et al. ist zuzustimmen: „Wir denken, dass vor der großflächigen Einführung eines neuen Medikaments, das über Jahrzehnte eingenommen werden wird, für einige Jahre eine Evaluation der nützlichen und schädlichen Wirkungen unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden sollte. Da solche Studien selten sind und für die Zulassung nicht gefordert werden, müssen Patienten und Ärzte ihre therapeutischen Entscheidungen auf einer unsicheren Basis treffen.“

Literatur:

- [1] Pressemitteilung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen vom 26.06.2009
- [2] Hemkens, Groeven, Bender et al.: Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009
- [3] BfArM-Risikoinformation zu Insulinanaloga vom 29.06.2009
- [4] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Newsletter 2009-140 vom 01.07.2009
- [5] <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/47063209en.pdf>

Sicherer verordnen: Tinnitus therapie mit unerwarteten Folgen – ein Fallbeispiel

Ein 65-jähriger gesunder Mann erleidet wenige Monate nach seiner Berentung einen Hörsturz. Der direkt aufgesuchte HNO-Arzt weist ihn in die Uniklinik ein, wo stationär eine Infusionstherapie mit Pentoxifyllin durchgeführt wird. Drei Tage nach Entlassung treten schnell an Stärke zunehmende Bauchschmerzen auf, die den Hausarzt zur Einweisung ins nächstgelegene Kreiskrankenhaus veranlassen. Hier

wird im CT eine unklare Flüssigkeitsansammlung um die distale Bauchorta festgestellt und der Patient in die Gefäßchirurgie des Uni-Klinikums verlegt. Bei der Operation zeigt sich ein entzündliches Geschehen, das die distale Bauchorta erfasst. Therapie mit einer Y-Prothese, die problemlos einheilt. Während dieses Eingriffs mussten die Nierenarterien längere Zeit abgeklemmt werden. Es kommt zu ei-

nem Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit. Erst auf Nachfragen des Hausarztes wird der bakteriologische Befund des Geschehens um die Aorta mitgeteilt: *Serratia marcescens*, ein typischer nosokomialer Keim, dessen einzig mögliche Eintrittspforte die Venenpunktion im Rahmen der Infusionsbehandlung ist.

ler Keim, dessen einzig mögliche Eintrittspforte die Venenpunktion im Rahmen der Infusionsbehandlung ist.

Pharmakotherapie-Beratung: Ein Service der KVBW von Ärzten für Ärzte

Prof. Dr. med. Klaus Mörike, Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter, Universitätsklinikum Tübingen

Die Kenntnisse auf den Gebieten der Pharmakotherapie aktuell zu halten, wird angesichts des rasanten Wissenszuwachses immer schwieriger. Ärztinnen und Ärzte in der Praxis in der Arzneimitteltherapie dabei zu unterstützen, gehört zu den Aufgaben der Klinischen Pharmakologie.

Aus diesem Grund hat die Abteilung Klinische Pharmakologie (AKP) am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums Tübingen zunächst im Jahr 2000 einen Pharmakotherapie-Beratungsdienst in Kooperation mit den Kassenärztlichen Vereinigungen Südwürttemberg und Südbaden eingerichtet [1]. Er wurde mit der KVBW dann zum Jahresbeginn 2006 auf ganz Baden-Württemberg erweitert. Das Ziel ist, unabhängige und aktuelle Pharmakotherapie-Information zeitnah zur Verfügung zu stellen und damit zu einer rationalen Behandlung beizutragen.

Worüber informieren wir?

Wir beantworten Ihre Fragen zu allen Gebieten der Pharmakotherapie insbesondere:

- Fragen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen,
- Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln,
- Anwendung von Arzneimitteln in Schwangerschaft und Stillzeit,
- Dosierung von Arzneimitteln (zum Beispiel bei bestimmten Altersgruppen, bei Niereninsuffizienz oder Lebererkrankungen) oder
- zur Wirksamkeit bestimmter Pharmakotherapien und ihrer Evidenz.

Wenn Sie Fragen zur Erstattungsfähigkeit haben, so wenden Sie sich bitte an die Ansprechpartner der KVBW.

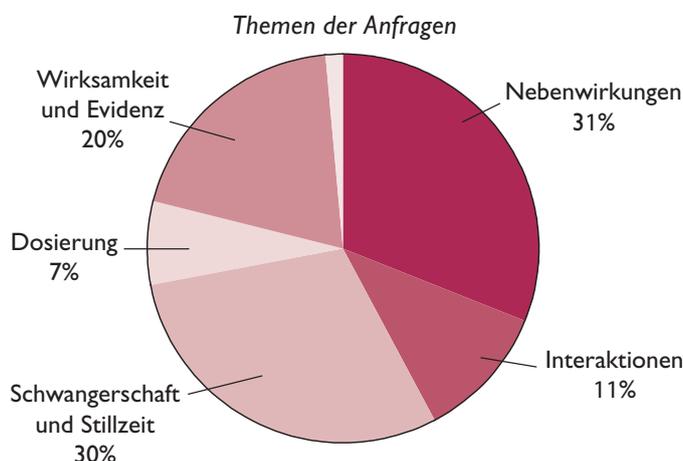


Abbildung 1: Anteil der Themen bei den Anfragen an den Pharmakotherapie-Beratungsdienst

Wen beraten wir?

Alle Vertragsärztinnen und –ärzte der KVBW können den Beratungsdienst kostenfrei nutzen.

Wir bitten um Ihr Verständnis, dass Direktanfragen von Patienten nicht beantwortet werden können, sondern dass eine Anfrage nur über Sie als behandelnden Arzt an den Beratungsdienst erfolgen kann.

Wie informieren wir?

Die Beantwortung der Anfrage erfolgt in Form einer schriftlichen Stellungnahme per Brief (Post oder Fax) oder E-Mail. Sollte eine schriftliche Benachrichtigung nicht erwünscht sein, wird die Anfrage telefonisch besprochen.

Wie dokumentieren wir die Beratung?

Alle Ihre Anfragen werden in eine eigens für diesen Zweck eingerichtete Datenbank eingetragen: Name und Adresse des anfragenden Arztes, Datum der Anfrage und der Antwort, die Wiederholung der Frage, das Ergebnis der Recherche, die verwendeten Quellen, der zusammenfassende Kommentar, der Zeitaufwand und die Bearbeiter. Dies ermöglicht uns eine zeitnahe Beantwortung Ihrer Anfragen und wenn sich Anfragen wiederholen, die Nutzung früherer Ausarbeitungen. Unsere Datenbank enthält inzwischen Datensätze von circa 3.700 bearbeiteten Anfragen.

Wie arbeiten wir?

Bei der Annahme der Anfrage wird abgesprochen, in welchem Zeitraum sie beantwortet werden soll. Zur Recherche verwenden wir: Online-Datenban-

ken (PubMed, Embase), Zeitschriften (die Artikel der meisten relevanten Journale sind im Volltext online zugänglich), Fachinformationen (www.fachinfo.de), Therapieempfehlungen und Leitlinien sowie Monografien und Fachliteratur. Wir unterhalten eine interne Literaturdatenbank, die ständig aktualisiert wird und Publikationen zu den einschlägigen Themen enthält. Spezielle Fragestellungen erfordern in bestimmten Fällen eine Besprechung mit einem Experten des Universitätsklinikums. Der gesamte Arbeitsablauf ist in einer Standard Operating Procedure festgelegt.

Unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die schwerwiegend oder bislang nicht bekannt sind oder neue Arzneimittel betreffen, kommt besondere Bedeutung zu. Bei entsprechenden Verdachtsfällen wird dem anfragenden Arzt empfohlen, sie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ, www.akdae.de) zu berichten. Auf diese Weise unterstützen wir die Pharmakovigilanz. Der Zeitaufwand für die Recherche und Bearbeitung beträgt durchschnittlich 108 Minuten pro Anfrage.

Wie zufrieden sind die Nutzer?

In einer Umfrage bei Ärzten, die den Beratungsdienst nutzen, haben wir die Zufriedenheit ermittelt. Immerhin 73 Prozent der angeschriebenen Ärzte sandten die Fragebögen zurück. Die Frage „Waren Sie insgesamt mit der Beratung der jetzigen Anfrage zufrieden?“ beantworteten 97 Prozent mit „ja“, 3 Prozent mit „eher ja“, 0 Prozent mit „eher nein“ oder „nein“. Die Frage „Hat die Antwort eine Änderung in Ihrer Vorgehensweise bewirkt?“ bejahten 58 Prozent.

Fazit:

Die Möglichkeit, unabhängige Experten zu komplexen Fragestellungen zu Rate zu ziehen, wird regelmäßig von Vertragsärztinnen und –ärzten der KVBW genutzt und insgesamt mit einer hohen Zufriedenheit beurteilt.

Die Kontaktaufnahme kann erfolgen über

Telefon: (07071) 29-74923

Fax: (07071) 29-5035

E-Mail: arzneimittelinform@med.uni-tuebingen.de

AKTUELLE INFORMATIONEN

Änderungen der Sprechstundenbedarfsvereinbarung

Mit Wirkung zum 1. Januar 2009 ist die neue Vereinbarung zur Verordnung von Sprechstundenbedarf in Kraft getreten. Neben einigen formalen Änderungen werden in der neuen Vereinbarung erstmals alle als Sprechstundenbedarf verordnungsfähigen Mittel in einer abschließenden Positivliste (Anlage 1) aufgeführt.

Aufgrund erster Rückmeldungen der AOK Baden-Württemberg bitten wir um dringende Beachtung der Anlage 1. Mittel, die nicht in der Anlage 1 expli-

zit aufgeführt sind, können nicht als Sprechstundenbedarf verordnet werden und führen zu Regressanträgen durch die Kostenträger.

Sie finden die neue Sprechstundenbedarfsvereinbarung inklusive aller Anlagen sowie weitere wichtige Informationen auf unserer Homepage: www.kvbawue.de → Mitglieder → Dienstleistungen → Verordnungsmanagement → Sprechstundenbedarf

Vorsicht Regressgefahr: Verordnungen für Angehörige der Bundeswehr

Nach Paragraph 5 des Bundeswehr-Vertrages dürfen Arznei- und Verbandmittel sowie Heilmittel und Hilfsmittel für Soldaten/innen grundsätzlich nur von einem Arzt der Bundeswehr verordnet werden.

Der in Anspruch genommene Arzt gibt deshalb im Bedarfsfalle dem überweisenden Arzt der Bundeswehr formlos eine entsprechende Verordnungsempfehlung. Verordnungsvordrucke dürfen hierfür nicht verwendet werden. Nur wenn im Notfall der Bundeswehrarzt nicht rechtzeitig erreichbar ist, können Arznei- und Verbandmittel auf einem „Kassenrezept“ (Arzneiverordnungsblatt Muster 16) verordnet werden, wobei Dienstgrad, Name, Vorname, Personenkennziffer, Truppenteil und Standort des Soldaten anzugeben sind. Außerdem ist unbedingt der Vermerk „Notfall“ auf dem Re-

zept einzutragen. Fehlt dieser Vermerk, hat der Arzt die Kosten auf Verlangen zu erstatten, wenn er nicht nachweisen kann, dass die Voraussetzungen vorgelegen haben. Sofern für Arzneimittel Festbeträge festgesetzt wurden, sind möglichst solche Arzneimittel zu verordnen, deren Abgabepreise im Rahmen der Festbeträge liegen.

Die Pille wird von der Bundeswehr nicht bezahlt (außer eventuell bei medizinischen Gründen). Ärzte werden daher immer wieder mit dem Wunsch eines Pillenrezeptes konfrontiert. Auch hier gilt die oben genannte Regelung.

Im Musterungsverfahren dürfen Verordnungen nicht zu Lasten der Bundeswehr erfolgen. Zuständiger Kostenträger ist die Krankenkasse des Patienten.

Hypericum-perforatum-Extrakt

Seit September 2008 sind sowohl verschreibungspflichtige als auch apothekenpflichtige Johanniskrautpräparate im Handel (siehe auch Hinweis im Verordnungsforum 8). Seit 1. April 2009 sind nun alle Johanniskraut-haltigen Präparate, die zur Behandlung von mittelschweren Depressionen zugelassen sind, verschreibungspflichtig. Die Verschreibungspflicht bezieht sich auf die zugelassene Indikation, unabhängig von der Dosierung. Der Gesetzgeber hat die Aufnahme in die Verschreibungspflicht beschlossen, weil mittelschwere Depressionen eine Diagnose- und Indikationsstellung erfordern und ärztlich behandelt werden sollen. Die für diese Indikation zugelassenen Präparate sind unter Beachtung der Wirtschaftlichkeit zu Lasten der GKV verordnungsfähig.

Johanniskraut-Präparate mit den zugelassenen Indikationen leichte, vorübergehende depressive Zustände, depressive Verstimmungszustände oder psychovegetative Störungen bleiben weiterhin apothekenpflichtig, auch wenn sie dieselbe Dosierung wie die verschreibungspflichtigen Präparate haben. Diese sind weiterhin keine Leistung der gesetzli-

chen Krankenversicherung. Ausnahme: Kinder bis zum zwölften Geburtstag und Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum 18. Geburtstag.

Durch die Aufnahme des Hypericum-perforatum-Extrakts mit mindestens 300 mg pro Applikationsform in die OTC-Ausnahmeliste waren die in der Zwischenzeit unter die Verschreibungspflicht fallenden Produkte zur Behandlung von mittelschweren Depressionen auch in der Vergangenheit verordnungsfähig. Da diese Produkte seit dem 1. April 2009 der Verschreibungspflicht unterliegen, war eine Änderung der OTC-Ausnahmeliste erforderlich. Am 28. Mai 2009 hat nun der G-BA den Beschluss getroffen, den entsprechenden Passus in Nr. 22 der Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie zu streichen. Die Änderung der Richtlinie ist am 30. Juli 2009 in Kraft getreten (BAnz. Nr. 110 (S. 2 589) vom 29.07.2009).

Weitere Informationen finden sie auf der Homepage des G-BA unter www.g-ba.de

Änderungen der Hilfsmittel-Richtlinie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat eine grundlegende Überarbeitung der Hilfsmittel-Richtlinie vorgenommen. Der Beschluss ist am 7. Februar 2009 in Kraft getreten. Der Änderungsbeschluss umfasst eine redaktionelle und inhaltliche Überarbeitung des allgemeinen Richtlinienex-

tes und eine Anpassung des Abschnittes Sehhilfen. Den gesamten Richtlinien text finden Sie auf unserer Homepage: www.kvbawue.de → Mitglieder → Dienstleistungen → Verordnungsmanagement → Hilfsmittel

Einzelne wichtige Änderungen im Überblick

Begriffsbestimmungen (§ 2 Hilfsmittel-Richtlinie; alte Richtlinie Punkt 2)

Die notwendigen Wartungen und technischen Kontrollen werden den Hilfsmitteln zugerechnet. Ebenfalls zu den Hilfsmitteln zählen Zubehörteile, ohne die die Basisprodukte nicht oder nicht zweckentsprechend betrieben werden können.

Versorgungsanspruch (§ 3 Absatz 1; alte Richtlinie Punkt 7)

Die Anspruchsvoraussetzungen für die Verordnungsfähigkeit von Hilfsmitteln wurden aus Paragraph 33 SGB V* (Hilfsmittel) übernommen. Die in Punkt 7 der alten Hilfsmittelrichtlinie genannten Voraussetzungen, die sich auf § 23 SGB V* (Medizinische Vorsorgeleistungen) bezogen, sind allerdings dadurch nicht per se ausgeschlossen.

Verordnungsfähigkeit von Hilfsmitteln, die nicht im Hilfsmittelverzeichnis gelistet sind (§ 3 Absatz 2; alte Richtlinie Punkt 8)

Die Formulierung entspricht in Teilen der bisherigen Formulierung. Es wurde jedoch darauf verzichtet, die Verordnungsfähigkeit von Hilfsmitteln von deren Listung im Hilfsmittelverzeichnis abhängig zu machen. Der Verzicht resultiert aus der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts.

Nicht verordnungsfähige Hilfsmittel (§ 3 Absatz 3)

Der neu geschaffene Absatz 3 nennt die Fälle, in denen Hilfsmittel nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden können.

Maßgaben der Krankenkassen (§ 5)

Neu eingefügt wurde Absatz 3. Die Krankenkassen können jetzt in geeigneten Fällen vor Bewilligung des Hilfsmittels den Medizinischen Dienst zur Prüfung einschalten.

Allgemeine Verordnungsgrundsätze (§ 6)

Neu ist Absatz 3. Hier ist geregelt, dass sich die Notwendigkeit einer Hilfsmittelverordnung nicht allein aus der Diagnose ergibt. Unter Gesamtbetrachtung der strukturellen/ funktionellen Schädigungen, der Beeinträchtigungen der Aktivitäten (Fähigkeitsstörungen), der noch verbliebenen Aktivitäten und einer störungsbildabhängigen Diagnostik sind der Bedarf, die Fähigkeit zur Nutzung, die Prognose und das Ziel einer Hilfsmittelversorgung zu ermitteln. Absatz 10 wurde ebenfalls neu eingefügt. Hier wird auf die „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung“ verwiesen, wonach ein Hilfsmittel nicht verordnungsfähig ist, wenn es Bestandteil einer neuen, nicht anerkannten Behandlungsmethode ist.

Mehrfachausstattung (§ 6 Absatz 7; alte Richtlinie Punkt 21)

Da eine Mehrfachausstattung nicht nur aus hygienischen Gründen notwendig sein kann, wurde die Definition dahingehend geändert, dass eine Verordnung nur vorgenommen werden kann, wenn dies aus medizinischen, hygienischen oder sicherheitstechnischen Gründen notwendig oder aufgrund der besonderen Beanspruchung durch den Versicherten zweckmäßig und wirtschaftlich ist.

Inhalt der Verordnung (§ 7 Absatz 3)

Es wird ausdrücklich ausgeführt, dass entweder die Produktart oder die siebenstellige Positionsnummer bei der Verordnung angegeben werden soll. Die Verordnung von Einzelprodukten soll nur im Ausnahmefall und mit entsprechender Begründung erfolgen. Diese Regelung soll dazu beitragen, dass nach Genehmigung durch die Krankenkasse letztendlich vom Leistungserbringer das ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Hilfsmittel abgegeben wird.

Abgabe von Hilfsmitteln (§ 8)

In Absatz 1 ist geregelt, dass der Lieferant den Vertragsarzt unverzüglich zu informieren hat, wenn das Versorgungsziel mit dem verordneten Hilfsmittel voraussichtlich nicht erreicht werden kann. Der Vertragsarzt kann dann nach Prüfung eine Änderung oder Ergänzung der Hilfsmittelverordnung vornehmen (erneute Arztunterschrift mit Datumsangabe).

In Absatz 2 wird die Gültigkeit einer Hilfsmittelverordnung auf 28 Tage nach Ausstellung festgelegt, damit eine notwendige Hilfsmittelversorgung möglichst bald umgesetzt wird.

Sehhilfen (§ 12)

Der bisherige Verordnungsausschluss von Trifokalgläsern, Gleitsichtgläsern und hochbrechenden Brillengläsern wurde weitgehend aufgehoben und unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes den gegenwärtigen Marktgegebenheiten angepasst.

Für Kinder, bei deren Augen niedrige Brechkraftwerte festgestellt wurden, können Kunststoffbrillengläser künftig über das Vorschulalter hinaus zu Lasten der GKV verordnet werden.

Okklusionsschalen oder Okklusionslinsen sind bei therapieresistenten, nicht unterdrückbaren Doppelbildern verordnungsfähig.

Bei den vergrößernden und therapeutischen Sehhilfen wurde eine differenzierte Darstellung der Verordnungsmöglichkeiten vorgenommen.

Weitere ausführliche Informationen zur Verordnung von Hilfsmitteln finden Sie auch auf unserer Homepage: www.kvbawue.de → Mitglieder → Dienstleistungen → Ordnungsmanagement → Hilfsmittel

**§ 23 SGB V Medizinische Vorsorgeleistungen:*

Versicherte haben Anspruch auf ärztliche Behandlung und Versorgung mit Arznei-, Verband-, Heil- und Hilfsmitteln, wenn diese notwendig sind,

- *eine Schwächung der Gesundheit, die in absehbarer Zeit voraussichtlich zu einer Krankheit führen würde, zu beseitigen,*
- *einer Gefährdung der gesundheitlichen Entwicklung eines Kindes entgegenzuwirken,*
- *Krankheiten zu verhüten oder deren Verschlimmerung zu vermeiden oder -Pflegebedürftigkeit zu vermeiden*

**§ 33 SGB V Hilfsmittel:*

Versicherte haben Anspruch auf Versorgung mit Hörhilfen, Körperersatzstücken, orthopädischen und anderen Hilfsmitteln, die im Einzelfall erforderlich sind, um den Erfolg der Krankenbehandlung zu sichern einer drohenden Behinderung vorzubeugen oder eine Behinderung auszugleichen, soweit die Hilfsmittel nicht als allgemeine Gebrauchsgegenstände des täglichen Lebens anzusehen oder nach § 34 Abs. 4 (Hilfsmitteln von geringem oder umstrittenem therapeutischen Nutzen oder geringem Abgabepreis) ausgeschlossen sind.

FÜR SIE GELESEN

Die JUPITER-Studie kritisch hinterfragt

Die kürzlich im New England Journal of Medicine publizierte JUPITER-Studie (JUPITER = Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [1] erzeugte ein beträchtliches Medienecho, indem sie Daten lieferte, die offensichtlich eine Indikationsausweitung für die Statintherapie in der Primärprävention begründen sollten [2].

Das darin untersuchte Rosuvastatin ist im Januar 2009 als weiteres Statin zur Cholesterinsenkung auch in Deutschland auf den Markt gekommen (Crestor®, AstraZeneca).

Hintergrund: Erhöhte Konzentrationen des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hs-CRP = hochsensitives CRP“ = CRP, das sich mit empfindlicheren immunologischen Tests auch bei geringen Konzentrationen quantifizieren lässt) lassen auf entzündliche Prozesse schließen, die in höherem Alter häufig auf eine Atherosklerose zurückgeführt werden können.

Statine senken nicht nur LDL-Cholesterin, sondern auch erhöhte CRP-Spiegel [3].

Methodik: 17.802 offensichtlich gesunde Männer (>50 Jahre) und Frauen (>60 Jahre) mit normalen LDL-Werten (<130 mg/dl) und erhöhten hs-CRP-Werten ($\geq 2,0$ mg/l) wurden in zwei Gruppen – Rosuvastatin 20 mg/d beziehungsweise Placebo – randomisiert.

Der primäre (kombinierte) Endpunkt bestand aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, arterieller Revaskularisation, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris und kardiovaskulärem Tod [4].

Ergebnisse und Schlussfolgerung der Autoren: Rosuvastatin senkte LDL um 50 Prozent und hs-CRP um 37 Prozent. Im Vergleich zu Placebo senkte Rosuvastatin bei gesunden Personen mit erhöhtem hs-CRP hochsignifikant den primären (kombinierten) Endpunkt sowie die sekundären Endpunkte

(Tabelle 1), das heißt die Inzidenz ernsthafter kardiovaskulärer Ereignisse [1].

Kritikpunkte an der JUPITER-Studie:

Die rekrutierte Kohorte von 17.802 Personen bestand aus lediglich 20 Prozent der voruntersuchten Gesamtpopulation und war somit hochselektiv. 80 Prozent der voruntersuchten Gesamtpopulation (n = 72.088) war ungeeignet, weil sie eines oder mehrere von insgesamt 16 Ausschlusskriterien (zum Beispiel Diabetes mellitus, erhöhtes Serumkreatinin, schlecht kontrollierte Hypertonie) erfüllten. Eine Übertragung der Studienbedingungen auf die tägliche Praxis ist somit kaum möglich.

Infolge des niedrigen kardiovaskulären Risikos der Studienpopulation sind die Ereignisraten und der Nutzen von Rosuvastatin in absoluten Zahlen gering. Jedoch fehlen Angaben zu den klinisch relevanten Numbers needed to treat (NNT; $NNT = 1/ARR$ (Kehrwert aus der absoluten Risikoreduktion)) in der Original-Publikation [1] völlig. Rechnet man die Ereignisraten [Prozent/Jahr] auf NNT um, ergibt sich im besten Fall für den primären (sehr weit gefassten) Endpunkt, dass 169 Personen über ein Jahr mit Rosuvastatin behandelt werden müssten, damit ein Ereignis verhindert wird. Die NNT für die sekundären Endpunkte fallen wesentlich schlechter aus (Tabelle 1 – Seite 33) und sind noch weniger klinisch relevant.

Ebenso nicht mitgeteilt werden Ergebnisse zur kardiovaskulären sowie zur nicht-kardiovaskulären Sterblichkeit (die als sekundäre Endpunkte prädefiniert waren) [4], vermutlich weil keine signifikante Differenz bestand. Auffällig ist aber, dass verminderte Krebstodesfälle unter Rosuvastatin einen deutlichen Beitrag zur Senkung der Gesamtsterblichkeit leisteten – ein Nutzen, der bislang unter Statinen nicht beschrieben wird [5]. Es kann daher

nicht ausgeschlossen werden, dass das Ergebnis zur Gesamtletalität zufallsbedingt sein könnte.

Die Rolle des CRP bei kardiovaskulären Erkrankungen ist – entgegen den Behauptungen der Autoren – umstritten. Epidemiologische Untersuchungen konnten zwar einen Zusammenhang zwischen erhöhtem hs-CRP und Letalität an Koronarerkrankungen zeigen, doch erklären die klassischen Risikofaktoren bereits über 90 Prozent der kardiovaskulären Morbidität [6]. Nach wie vor ist unklar, ob CRP selbst ein kausaler und unabhängiger Risikofaktor oder lediglich ein Marker ist. Auch eine Analyse neuerer Framingham-Daten zeigt, dass zusätzliche Laborparameter kaum zur Risikostratifizierung beitragen [7]. Von methodischer Seite ist außerdem zu kritisieren, dass in der Studie weder ein Vergleich zwischen Personen mit erhöhten und normalen CRP-Spiegeln noch ein Vergleich zwischen hs-CRP und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren vorgesehen war.

In der Verumgruppe traten 270 neue Fälle von Diabetes mellitus auf, in der Placebogruppe 216 ($p =$

0,01). Ähnliche Ergebnisse wurden in Studien mit Pravastatin, Simvastatin beziehungsweise Atorvastatin berichtet [8, 9]. Dennoch schließen die Autoren der JUPITER-Studie die Möglichkeit eines „zufälligen“ Ergebnisses nicht aus und weisen darauf hin, dass weitere Studien erforderlich sind, bevor ein kausaler Zusammenhang bewiesen oder ausgeschlossen werden kann [1].

Nierentoxische Effekte waren unter Rosuvastatin (6,0 Prozent) tendenziell höher als unter Placebo (5,4 Prozent; $p = 0,08$) [1].

Die Studie wurde nach einer mittleren Beobachtungszeit von nur 1,9 Jahren – angeblich wegen der deutlichen Risikoreduktion in der Verumgruppe – abgebrochen, obwohl sie ursprünglich auf fünf Jahre angelegt war. Bei Betrachtung der kumulativen Inzidenzkurven fällt auf, dass sich zumindest die Gesamtletalität der Verumgruppe noch ganz kurz vor Studienabbruch nur um etwa 0,1 Prozent von der Letalität der Placebo-Kontrollen unterschied [1]. Darüber hinaus könnte der berechnete Gesamtnutzen durch den vorzeitigen Abbruch überschätzt sein.

Fazit:

- Aus der JUPITER-Studie kann keine Überlegenheit von Rosuvastatin gegenüber anderen – teilweise besser untersuchten – Statinen gefolgert werden (auch wenn ein direkter Vergleich fehlt).
- Der nachgewiesene Nutzen von Rosuvastatin ist aufgrund der hohen Fallzahl zwar statistisch signifikant, jedoch angesichts dreistelliger NNTs klinisch nicht relevant. Der geringfügigen Risikosenkung stehen noch unbekannte Langzeitriskien (zum Beispiel Diabetes mellitus) und die fehlende pharmakoökonomische Bewertung gegenüber.
- Allein aus Kostengründen sollte daher bei entsprechender Indikation weiterhin Simvastatin eingesetzt werden (Tagestherapiekosten: Rosuvastatin 10 mg (DDD): 1,30 Euro, Simvastatin 15 mg (DDD): 0,24 Euro).
- Die Motive für das gewählte Studiendesign bestehen offensichtlich darin, für ein existierendes Arzneimittel eine „neue Behandlungsgruppe“ zu definieren, die darüber hinaus mit einem für kardiovaskuläre Erkrankungen wissenschaftlich zweifelhaften „Diagnostikum“ wie dem hs-CRP untersucht werden soll. Nach den derzeitigen Leitlinien ist in der Primärprävention bei einem LDL <130 mg/dl keine Indikation für eine Statintherapie gegeben.
- Bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulären Gesamtrisiko besteht weder eine Indikation zur routinemäßigen Bestimmung des hs-CRP noch zur Behandlung mit Rosuvastatin oder einem anderen Statin („statistisch signifikant“ ist nicht gleich „klinisch relevant“).
- Wahrscheinlich ist Rosuvastatin in der kardiovaskulären Prävention genauso effektiv wie andere Statine.

Tabelle 1: Ergebnisse der JUPITER-Studie

Endpunkte	Rosuvastatin (n = 8.901) [Prozent/Jahr]	Placebo (n = 8.901) [Prozent/Jahr]	NNT/ Jahr	Hazard ratio	95Prozent- Konfidenz- Intervall	p-Wert
Primärer Endpunkt	0,77	1,36	169	0,56	0,46-0,69	<0,00001
Myokardinfarkt	0,17	0,37	500	0,46	0,30-0,70	<0,0002
Schlaganfall	0,18	0,34	625	0,52	0,34-0,79	0,002
Revaskularisation oder instabile Angina pectoris	0,41	0,77	278	0,53	0,40-0,70	<0,00001
Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod	0,45	0,85	250	0,53	0,40-0,69	<0,00001
Gesamtletalität	1,00	1,25	400	0,80	0,67-0,97	0,02

Literatur:

- [1] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207
- [2] Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention – moving beyond JUPITER. *N Engl J Med* 2008; 359:2280-2
- [3] Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344:1959-65
- [4] Ridker PM; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292-7
- [5] Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA* 2006;295:74-80
- [6] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52
- [7] D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743-53
- [8] Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA, McCabe CH, Canon CP. High dose atorvastatin associated with worse glycemic control: a PROVE-IT TIMI 22 substudy. *Circulation* 2004;110:Suppl S834 (abstract)
- [9] Sasaki J, Iwashita M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb* 2006;13:123-9

AUS DEM PRÜFGESCHÄFT

Vorläufiger Rechtsschutz gegen Regressforderungen - mangelhafte Datenqualität verhindert Einbehalt

Ein Eilbeschluss des Landessozialgerichts (LSG) Niedersachsen-Bremen vom Januar dieses Jahres hat schon bundesweite Aufmerksamkeit hervorgerufen (Beschluss - 14.01.2009 - L 3 KA 44/08 ER). Dabei wurde zweitinstanzlich eine Regresslastschrift in Höhe von 145.802,59 Euro untersagt, weil das LSG wie die Vorinstanz eine Rechenoperation des Beschwerdeausschusses nicht akzeptiert hat (CAVE: der Ausgang des Hauptsacheverfahrens ist offen). Der Vertragsarzt hatte dabei gegenüber den Prüfinstanzen Folgendes beanstandet: Es fehlten Versicherungsnummern für Patienten, was eine Identifikation und Überprüfung der Daten unmöglich mache. Weiter fehlten Bezeichnungen von Medikamenten und es seien unbekannte Pharmazentralnummern gelistet beziehungsweise diese sei nicht siebenstellig angegeben. Damit ergebe sich eine Summe an fehlerhaften Daten in Höhe eines sechsstelligen Betrages.

Der Beschwerdeausschuss (BA) verteidigte sich mit dem Argument, fehlerhafte Verordnungsdaten seien entsprechend bereinigt worden. Eine mögliche Fehlerquote von mehr als fünf Prozent liege nach der Datenbereinigung nicht mehr vor. Für eine Heranziehung der Originalverordnungsblätter oder Printimages habe daher nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) keine Notwendigkeit bestanden. Die Originalverordnungsblätter be-

ziehungsweise Printimages seien daher auch nicht Aktenbestandteil und könnten - da gar nicht vorhanden - nicht eingesehen werden.

Das meinte das LSG: Die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zur Datenqualität verlange im Rahmen der Richtgrößenprüfung von den Krankenkassen die Vorlage sämtlicher Verordnungsblätter im Original oder als Images, um den Einwendungen des geprüften Arztes nachzugehen, wenn mehr als fünf Prozent der Daten zweifelhaft sind. Im konkreten Fall hatte der Arzt sich bereits im Verwaltungsverfahren auf fehlerhafte Verordnungsdaten berufen. Dabei handelte es sich um Hilfsmittelverordnungen und nicht dem Datensatzformat entsprechende Datensätze, die im Anhang des Bescheids aufgelistet waren. Diese machten auch nach der Berechnung des BA 6,3 Prozent der Bruttoverordnungssumme aus, mithin eindeutig mehr als die vom BSG festgelegte Mindestgrenze von fünf Prozent. Seine Pflicht, nunmehr anhand der Originalverordnungen beziehungsweise der Printimages zu prüfen, ob der Vertragsarzt tatsächlich entsprechende Arzneimittelkosten veranlasst hat, kann der BA nicht dadurch umgehen, dass er in erheblichem Umfang fragliche Verordnungen einfach in Abzug bringt, ohne hieraus Konsequenzen für die übrigen Verordnungsdaten zu ziehen.

Fazit:

Überprüfen Sie, ob die Verordnungsdaten deutlich von den Werten der Praxis-EDV abweichen. Vergleichen Sie stichprobenartig teure Patienten hinsichtlich Versichertennummer und Verordnungsmenge. Teilen Sie jede unrichtige oder zweifelhafte Verordnung schriftlich der Prüfungsstelle oder dem BA mit und bestehen Sie auf Abklärung im Rahmen der Amtsermittlungspflicht der Prüfinstanzen.

Aktuelles Urteil des Bundessozialgerichtes: Verordnung Methylphenidat-haltiger Arzneimitteln bei ADHS-Therapie von Erwachsenen

Bereits in Heft 8, Seite 18 unseres Verordnungsforums hatten wir empfohlen, Arzneimittel mit dem Wirkstoff Methylphenidat bei Erwachsenen nur auf Privatrezept zu verordnen oder bei der Krankenkasse des Versicherten schriftlich anzufragen, ob diese die Kosten übernimmt. Diese Empfehlung möchten wir aus folgenden Gründen ausdrücklich wiederholen:

Am 30. Juni 2009 wurde durch den ersten Senat des Bundessozialgerichtes entschieden, dass die Verordnung von Methylphenidat-haltigen Mitteln bei Erwachsenen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung unzulässig ist [Urteil: B 1 KR 5/09 R].

Gründe:

In Deutschland und EU-weit ist Methylphenidat zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen nicht zugelassen. Die Verordnung ist kein zulässiger „Off-Label-Use“.

Anhaltspunkte für einen „Seltenheitsfall“, ein „Systemversagen“ oder eine notwendige verfassungskonforme Erweiterung des Leistungsrechts nach dem SGB V werden durch das Gericht nicht bestätigt. Dass deutsche ärztliche Leitlinien Methylphenidat auch bei Erwachsenen mit ADHS als „Mittel der ersten Wahl“ ansehen, sei für den krankenversicherungsrechtlichen Anspruch ohne Belang. Unerheblich sei auch, dass der Wirkstoff im Ausland zum Teil eine Erwachsenenenzulassung besitze, da es an den qualifizierten Voraussetzungen für einen Einzelimport (§ 73 Abs. 3 AMG) auf Kosten der Krankenkassen fehlt.

Dokumentation von Praxisbesonderheiten – bitte keine vorsorglichen Meldungen an die KVBW

Wir möchten Sie bitten, von vorsorglichen Meldungen über die Behandlung von teuren, kostenintensiven Patienten an die KVBW abzusehen. Die Weitergabe an die Prüfungsstellen und dortige Archivierung ist mit erheblichem Verwaltungs- und Kostenaufwand verbunden. Die Praxisbesonderheiten können weder durch die KVBW noch durch die Krankenkassen anerkannt werden. Erst im Falle einer Prüfung befassen sich die Prüfungsstellen im Rahmen eines Prüfverfahrens mit den eingereichten Unterlagen.

Wir empfehlen Ihnen, alle aus Ihrer Sicht vorliegenden Besonderheiten im Hinblick auf die Verordnung von Arznei- und Heilmitteln quartalsbezogen zu dokumentieren. Dies insbesondere vor dem Hintergrund, dass die gesamte vertragsärztliche Tätigkeit einer – gesetzlich geforderten – Wirtschaftlichkeitsprüfung unterworfen ist. Bitte bewahren Sie diese Unterlagen mindestens vier Jahre nach Abschluss des jeweiligen Abrechnungsquartals in Ihrer Praxis auf, da die Wirtschaftlichkeitsprüfung der Ordnungsweise erst mit erheblichem zeitlichem Abstand erfolgt.

Teila

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

Wer ist die Arbeitsgruppe Arzneimittel?

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

Die Arbeitsgruppe erstellt Informationen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise und erfüllt somit den gesetzlichen Auftrag nach § 73 Abs. 8 SGB V.

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

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

Hörsturz und akuter Tinnitus – aktuelle Evidenzlage zur Pharmakotherapie

Inhaltsverzeichnis

- I. Hintergrund
- II. Hörsturz
- III. Therapieempfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften
- IV. Therapieoptionen
- IV.1 Steroidtherapie beziehungsweise Steroidtherapie + antivirale Agenzien versus Placebo
- IV.2 Vasoaktive und vasodilatatorische Wirkstoffe
- V. Fazit
- VI. Akuter Tinnitus
- VII. Aktuelle Therapieempfehlungen
- VIII. Fazit
- IX. Leistungsrechtliche Aspekte
- X. Literaturverzeichnis

Bitte beachten Sie: Bei der Darstellung der internationalen Studienlage werden auch Wirkstoffe genannt, die in Deutschland entweder nicht oder nicht mehr im Markt sind (zum Beispiel Dextran) oder die für diese Indikationen nicht zugelassen sind (zum Beispiel Prostaglandin E).

I. Hintergrund

Aufgrund des Inkrafttretens der neugefassten Arzneimittel-Richtlinie nach Paragraph 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (AM-RL) und der darin formulierten Verordnungseinschränkungen für durchblutungsfördernde Mittel (AM-RL Anlage III, Punkt 24) treten aktuell vermehrt Diskussionen zur Therapie des Hörsturzes und des akuten Tinnitus auf.

Im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft nach Paragraph 73 (8) SGB V zur Erarbeitung von Hinweisen für eine wirtschaftliche und rationale Arzneimitteltherapie haben die Vertragspartner daher wichtige Hinweise zu Therapieoptionen, Verordnungsfähigkeit und leistungsrechtlichen „Stolperfallen“ rund um die medikamentösen Therapie erstellt. Grundlage ist eine Stellungnahme des MDK Baden-Württemberg

zur aktuellen Datenlage bei der Hörsturztherapie beziehungsweise bei der Therapie des akuten Tinnitus.

II. Hörsturz

Der Hörsturz ist definiert als eine ohne erkennbare Ursache plötzlich auftretende, in der Regel einseitige, subjektiv bemerkte Schallempfindungsschwerhörigkeit cochleärer Genese unterschiedlichen Schweregrades bis hin zur Ertaubung. Schwindel als Ausdruck einer vestibulären Beteiligung und/oder Ohrgeräusche sind zusätzlich möglich. Weitere Symptome sind Druckgefühl, periaurale Dysästhesien aber auch Hyperakusis. Psychische Symptome wie Angst oder Unsicherheit können auftreten. Bei langfristiger Symptomatik und problematischer Krankheitsverarbeitung sind auch psychosomatische Störungen möglich.

Der Hörsturz ist - auch in prognostischer Hinsicht - kein Notfall, der sofort therapiert werden muss. Es handelt sich bei diesem Krankheitsbild vielmehr um einen Eilfall, wobei hinsichtlich der Diagnostik und des Behandlungsbeginns sowie der Art der Therapie das Ausmaß des Hörverlustes, Begleitsymptome, etwaige Vorschäden und der subjektive Leidensdruck individuell berücksichtigt werden müssen [15]. Ohne therapeutische Maßnahmen ist mit einer Vollremission, je nach Kollektiv bei etwa 50 bis 68 Prozent der Patienten zu rechnen [16]. Bei 89 Prozent der Patienten ist mit einer deutlichen Besserung überwiegend in den ersten vier Wochen zu rechnen. An diesen Daten sind die Ergebnisse von Therapiestudien zu messen. Eine vestibuläre Beteiligung beeinflusst die Prognose negativ. Die Prognose ist sehr ungünstig, wenn ein hochgradiger Hörverlust oder eine Ertaubung vorliegt.

Die Pathogenese des akuten Hörsturzes ist nicht geklärt. Diskutiert werden eine Störung des cochleären Blutflusses, virale Infektionen, Störungen der

Ionenkanäle der cochleären Haarzellen und Autoimmunphänomene [28]. Dementsprechend werden eine Fülle von Behandlungsoptionen angeboten: Der Einsatz von Vasodilatoren, Rheologika, Diuretika, Antikoagulantien, Plasmaexpandern, Steroiden, Kontrastmitteln, Vitaminen, pflanzlichen Mitteln und die hyperbare Sauerstofftherapie. Im Wesentlichen stützen sich die Behandlungsoptionen primär auf ätiologische Hypothesen und nicht auf eine robuste Studienlage im klinischen Alltag. In den USA wird überwiegend die Steroidtherapie am häufigsten praktiziert und gilt als „Goldstandard“ [9].

Hörsturz zum Teil mit akutem Tinnitus ist eine häufige Erscheinung im HNO-Bereich. Die Inzidenz in Deutschland liegt bei 5 bis 20 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr [15,18]. Gegenüber den Kostenträgern werden in Deutschland sogar 200 bis 300 Neuerkrankungen/100.000 Personen pro Jahr abgerechnet [1].

III. Therapieempfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften

In Deutschland gibt es keine aktuell gültigen, konsentierten Leitlinien. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie wird derzeit überarbeitet.

Ebenso wenig finden sich im englischsprachigen Raum klar explizit formulierte Behandlungsleitlinien. Die American Academy of Otolaryngology hat im Juni 2009 eine Untersuchung veröffentlicht, nach der 1.306 Hausärzte, Internisten, HNO-Ärzte befragt wurden und über extrem heterogene Behandlungsmodalitäten berichteten. Der Hörsturz wird in den USA überwiegend mit oralen Steroiden und antiviralen Arzneimitteln behandelt [<http://www.hear-it.org>, 4. Juni 2009]. Grundlage hierfür ist weniger eine klare Datenlage als vielmehr die verbreitete Erkenntnis, dass unter der Gabe von oralen Steroiden für 10 bis 14 Tagen bislang nur selten schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auftraten [25].

In Deutschland werden aufgrund der Hypothese einer vaskulären Ursache des idiopathischen Hörsturzes/akuten Tinnitus am häufigsten hämorrhologisch wirksame Lösungen mit Hydroxyethylstärke sowie Kochsalz-Infusionen mit und ohne Zusatz sogenannter Nootropika (z. B. Pentoxifyllin) verwendet.

Erfolgsraten mit ionischen Röntgenkontrastmitteln, Nikotinsäure, Betahistin und Flunarizin entsprechen denen nach Kochsalz-Infusionen beziehungsweise den spontanen Remissionsraten [9]. Auch die Therapie mit hyperbarem Sauerstoff (Behandlung mit Sauerstoff in Überdruckkammern) entbehrt der Nutzenbelege aus kontrollierten Studien und ist nicht Gegenstand des Leistungskataloges der GKV.

IV. Therapieoptionen

IV.1 Steroidtherapie beziehungsweise Steroidtherapie + antivirale Agenzien versus Placebo

Ein Cochrane-Review, welcher die Literatur bis Dezember 2004 erfasste, fand von insgesamt 30 Studien zum Thema nur zwei prospektive, randomisierte Untersuchungen [28]:

In der kleinen Studie von Cinamon et al. [8] zeigte sich kein statistischer oder klinischer Vorteil hinsichtlich der audiometrisch dokumentierten Verbesserung des Hörvermögens in der mit Prednisolon behandelten Verum-Gruppe. Die andere als doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert deklarierte Studie von Wilson et al. [31] zeigte zwar eine numerische Verbesserung des Hörvermögens, aber dieses positive Ergebnis muss wegen gravierender methodischer Studienmängel relativiert werden.

Ein systematischer Review aus Kanada von Conlin et al. analysierte insgesamt acht randomisierte, kontrollierte Studien zur Steroidtherapie bei Hörsturz [9]. Neben den beiden oben beschriebenen Untersuchungen wurden zusätzlich vier weitere Studien zur Kombinationstherapie von Prednisolon

und Aciclovir analysiert. In keiner der Studien zeigten sich signifikante Vorteile für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Steroid-Monotherapie [9].

Mehrere kleine kontrollierte [24, 3, 32, 17] und nicht kontrollierte Studien [5, 33, 19] liefern widersprüchliche Ergebnisse zu intratympanal verabreichten Steroiden.

Insgesamt lässt sich aufgrund der Studienlage keine Behandlungsempfehlung ableiten.

IV.2 Vasoaktive und vasodilatatorische Wirkstoffe

Eine systematische Literaturrecherche aus dem Jahr 2004 von Florack et al. untersuchte vier als placebo-kontrolliert deklarierte Studien [4]. Zwei der Studien konnten wegen zu geringer Fallzahlen und anderer methodischer Mängel nicht zur Beurteilung der Wirksamkeit der zu prüfenden Therapie herangezogen werden.

In den beiden größeren Studien zeigte die Untersuchung von Desloovere et al., dass die absolute mittlere Hörverbesserung und der prozentuale mittlere Hörgewinn durch die zehntägige Infusion mit 500 ml mittelmolekularer HAES 200/0,5 (HAES Lösung steril 10 Prozent) mit Beimengung von 15 ml Pentoxifyllin im Vergleich zur Kontrollgruppe mit täglicher Infusion von 500 ml physiologischer Kochsalzlösung nicht unterschiedlich waren [10].

Eine weitere doppelblinde Untersuchung von Probst et al. ergab in der mit Dextran und Pentoxifyllin behandelten Verumgruppe eine signifikant höhere Anzahl unerwünschter Arzneimittelereignisse als in der Placebogruppe. Die Autoren des Review folgern aus der Zusammenschau der Studienergebnisse, dass eine rheologische Infusionstherapie beim Hörsturz keine Vorteile im Vergleich zu einer möglicherweise ebenfalls rheologisch günstig wirkenden Gabe von Kochsalz-Infusionen besitzt [4]. Zum selben Ergebnis gelangt der Review einer kanadischen Arbeitsgruppe von Conlin et al. Sie untersuchte neben der oben genannten Studie von Probst et al. drei weitere randomisierte kontrollierte Studien,

welche unter anderem auch Hämodilutionstherapien mit Pentoxifyllin, niedermolekularem Dextran und den Einsatz von Ginkgo biloba sowie Nifedipin untersuchten. In keiner der Studien fand sich hinsichtlich des Hörvermögens und der Spracherkennung sowie der Beeinflussung von Tinnitus und Schwindel eine positive Wirkung zugunsten der Verumgruppe im Vergleich zur Kochsalzinfusion [9].

Verträglichkeit

Die oben beschriebenen Studien zur vasoaktiven und hämorheologischen Therapie geben wenige Hinweise auf schwere unerwünschte Nebenwirkungen. Dies ist umso erstaunlicher, als bei der Applikation von Hydroxyethylstärke ein langanhaltender beziehungsweise therapierefraktärer Pruritus in ein bis zehn Prozent der Behandelten auftreten kann [13]. Die Häufigkeit des Pruritus scheint dosisabhängig zu sein [11].

Weitere schwere Arzneimittelrisiken sind Gerinnungsstörungen, sowie anaphylaktische Reaktionen, welche unter Hydroxyethylstärke in bis zu 0,1 Prozent der Patienten dokumentiert sind [13].

V. Fazit

- Aktuell finden sich keine methodisch ausreichenden Studien (kontrolliert, prospektiv, randomisiert, doppelblind), die eine Wirksamkeit insbesondere der in Deutschland üblichen rheologischen Therapie mit Plasmaexpandern beziehungsweise mit und ohne Zusatz von Pentoxifyllin belegen könnten.
- Obwohl in Studien von schweren Nebenwirkungen nur vereinzelt berichtet wird, müssen die Häufigkeit von quälendem Juckreiz unter HAES sowie das Risiko potenziell schwerwiegender Gerinnungsstörungen bei rheologischer Therapie gegen den unsicheren Nutzen abgewogen werden.
- Die orale Steroidtherapie, welche in englischsprachigen Ländern als Goldstandard gelehrt wird, stützt sich ebenfalls nicht auf Studien mit eindeutigen Ergebnissen. Die intratympanale Steroidapplikation muss noch als experimentell gelten.

- Eine solide pharmakologische Therapieempfehlung lässt sich aus der aktuellen Evidenzlage für keine der propagierten Therapieoptionen ableiten.
- Auch hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität von Hörsturzpatienten sind keine klaren Vorteile für bestimmte Interventionen erkennbar [Mösges 2008].

VI. Akuter Tinnitus

Nach einer 1998 durchgeführten repräsentativen Erhebung der Deutschen Tinnitusliga leiden circa 270.000 Menschen pro Jahr in Deutschland an neu aufgetretenem Tinnitus, der in etwa einem Drittel der Fälle in eine chronische Form übergeht [12].

Pathophysiologisch sind Schäden der inneren und äußeren Haarzellen der Cochlea sowie Störungen des Signaltransfers im Synapsenbereich von wesentlicher Bedeutung. Neuere Untersuchungen weisen auf Fehlfunktionen im Bereich der Hirnnerven unter anderem auch durch Kompressionssyndrome aufgrund von Akustikusneurinomen oder komprimierenden Gefäßschlingen hin. Auch zentrale Verarbeitungsstörungen in den kortikalen Zentren scheinen eine Rolle zu spielen.

Der akute Tinnitus geht in etwa 80 Prozent mit einem einseitigen Hörverlust im Sinne einer Schallempfindungsschwerhörigkeit einher.

VII. Aktuelle Therapieempfehlungen

Auch zur Therapie des akuten Tinnitus findet sich derzeit keine aktualisierte Leitlinie der Deutschen Fachgesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Eine nicht evidenzbasierte Leitlinie aus dem Jahr 1998 empfiehlt eine „rheologische Infusionsbehandlung mit Plasmaexpandern und Vasodilatoren (zum Beispiel niedermolekulare Dextrane, Hydroxyethylstärke, Procain, Pentoxifyllin)“ mit einer „Dauer bis zu zehn Tagen“, sowie analog zum Hörsturz eine Kortisontherapie mit 500 mg Kortison für drei Tage mit rasch fallender Dosis und einer Gesamtdauer von zehn Tagen beziehungsweise eine manualmedizinische Untersuchung und Behandlung bei zervikogenem Tinnitus [14].

Auch eine Recherche in internationalen Leitlinedatenbanken erbringt keine verbindlichen Therapieempfehlungen. Aktuell erschienene englische Leitlinien für Allgemeinärzte weisen explizit darauf hin, dass auf die Anwendung medikamentöser und sonstiger Maßnahmen zunächst ganz verzichtet werden soll. Nach Ausschluss von entzündlich oder mechanisch obstruktiven Ursachen im Gehörgang solle der Arzt dem Patienten vermitteln, dass eine hohe Spontanheilungsrate besteht, dass eine Verschlechterung der Symptome nicht zu erwarten ist und dass nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Entspannungstechniken, Muskelrelaxation, Stressbewältigung, Bewegungstherapie, Ablenkung zunächst Mittel der Wahl sind. Nur im Falle einer begleitenden Hörminderung oder einer Verschlimmerung des subjektiven Tinnitus solle ein HNO-Arzt konsultiert werden [6].

Aktuell gilt, dass keine verlässliche und generell akzeptierte medikamentöse Therapie des akuten und chronischen Tinnitus bekannt und dafür zugelassen ist. Carbamazepin, Cinnaricin, Clonazepam, Flunarizin, Nikotinsäure und Derivate, Oxazepam, Sulpirid, Pentoxifyllin, Vitamin A und Ginkgo konnten in Studien bislang keinen Wirksamkeitsnachweis erbringen [7]. Lediglich Lidocain konnte in hohen Dosierungen bei intravenöser Applikation eine Tinnitusreduktion auch im chronischen Stadium erzielen. Wegen erheblicher Nebenwirkungen konnte sich diese Therapie jedoch nicht durchsetzen [20, 26].

VIII. Fazit:

- Es finden sich weder in evidenzbasierten Leitlinien, noch in publizierten Studien methodisch klare Belege beziehungsweise Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie des akuten Tinnitus.
- Im Vordergrund stehen bei Persistenz der Symptomatik Verfahren, die hauptsächlich die Minderung der Tinnitusbeeinträchtigung zum Ziel haben wie zum Beispiel Psychotherapie, Tinnitus-Counseling, Tinnitus-Retraining-Therapie, Biofeedback, Entspannungstherapie sowie eine Versorgung mit Tinnitusmaskern oder

Hörgeräten bei gleichzeitig bestehender Schwerhörigkeit.

IX. Leistungsrechtliche Aspekte

Durchblutungsfördernde Mittel sind – von bestimmten Ausnahmen zur Therapie der pAVK abgesehen – nach Ziffer 24 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) von der Verordnung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ausgeschlossen. Demzufolge sind Pentoxifyllin-haltige Arzneimittel als durchblutungsfördernde Mittel zur Therapie des Hörsturzes und / oder des Tinnitus von einem Verordnungs Ausschluss durch die AM-RL betroffen.

Hydroxyethylstärke-haltige Arzneimittel, welche die Zulassung für die Volumentherapie bei cerebralen, retinalen und cochleären Durchblutungsstörungen haben, fallen nicht unter einen Ausschluss nach Ziffer 24 der Anlage III der AM-RL – dies gilt auch für Kortisonpräparate, sofern sie im Rahmen einer antiödematösen und/oder antientzündlichen Therapie beim Hörsturz / akuten Tinnitus eingesetzt werden und dafür zugelassen sind.

Bitte beachten Sie aber:

Auch wenn Präparate nicht konkret von Verordnungseinschränkungen beziehungsweise –ausschlüssen durch die Anlage III betroffen sind, gilt generell entsprechend Paragraph 9 (1) der AM-RL (in Verbindung mit Paragraph 2 und 12 SGB V), dass deren Verordnung wirtschaftlich sein muss:

« Arzneimittel mit nicht ausreichend gesichertem therapeutischen Nutzen dürfen nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. Der therapeutische Nutzen im Sinne dieser Richtlinie besteht in einem nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse relevanten Ausmaß der Wirksamkeit bei einer definierten Indikation. »

Nach den vorliegenden Daten und den bisherigen AWMF-Leitlinien zu Hörsturz und Tinnitus (Aktualisierung für Juli 2009 angekündigt) ist der Nutzen dieser Therapieoptionen nicht ausreichend gesichert. Die parenterale Anwendung von Hydroxyethylstärke und / oder hochdosiertem Kortison kann daher als unwirtschaftlich angesehen werden.

Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt kann die nach den Anforderungen der Richtlinie in ihrer Verordnung eingeschränkten und von der Verordnung ausgeschlossenen Arzneimittel ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen (Paragraph 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V, Paragraph 16 Abs. 5 AM-RL). Es empfiehlt sich daher, patientenindividuell im Einzelfall unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Hörverlustes, der Begleitsymptome, etwaiger Vorschäden und des subjektiven Leidensdrucks zu entscheiden, ob eine Pharmakotherapie erforderlich und zweckmäßig ist.

Die Gründe für eine entsprechende Einzelfallentscheidungen sind unbedingt nachvollziehbar zu dokumentieren.

Bitte beachten Sie, dass wir die Datenlage aus Platzgründen verkürzt dargestellt haben, Sie finden die ausführliche Langversion unseres Artikels auf unserer Homepage: www.kvbawue.de → Mitglieder → Publikationen → Verordnungsforum

Literatur

- [1] Ärzteblatt. Mitteilung. Meta-Analyse zum Hörsturz: Keine Therapie ist evidenzbasiert. 19. Juni 2007. [<http://www.aerzteblatt.de/v4/news/news.asp?id=28845>, 06.07.09]
- [2] Ahn JH, Kim MR, Kim HC. Therapeutic effect of lipoprostaglandin E1 on sudden hearing loss. *Am J Otolaryngol*. 2005 Jul-Aug;26(4):245-8.
- [3] Ahn JH, Yoo MH, Yoon TH, Chung JW. Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? *Laryngoscope*. 2008 Feb;118(2):279-82.
- [4] Arzneimittelbrief. Beschreibung der Studie von Florack C, Kaiser T, Franz H, Bausch J, Sawicki P.T. Infusionstherapie beim idiopathischen Hörsturz? *Arzneimittelbrief* 2004; 38: 89.
- [5] Battaglia A, Burchette R, Cueva R. Combination therapy (intratympanic dexamethasone + high-dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2008 Jun;29(4):453-60.
- [6] British Tinnitus Association. Tinnitus-Guideline for General Practitioners. März 2009 [www.tinnitus.org.uk].
- [7] Büttner U et al. Kapitel Tinnitus. In: Brandt T, Dichgans J, Diener H.C. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Stuttgart 2007. Kohlhammer Verlag, 5. Auflage. Seite 174 ff.
- [8] Cinamon U, Bendet E, Kronenberg J. Steroids, carbonogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001 Nov;258(9):477-80.
- [9] Conlin AE, Parnes LS Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss. A Systematic Review. *Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2007.
- [10] Desloovere C, Lörz M, Klima A. Sudden sensorineural hearing loss influence of hemodynamical and hemorheological factors on spontaneous recovery and therapy results. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1989;43(1):31-7.
- [11] Desloovere C, Knecht R. [Infusion therapy in sudden deafness. Reducing the risk of pruritus after hydroxyethyl starch and maintaining therapeutic success—a prospective randomized study]. *Laryngorhinootologie*. 1995 Aug;74(8):468-72. German.
- [12] Deutsche Tinnitus Liga 2009. <http://www.tinni.net/epidemiologie.htm>, Zugriff vom 08.07.09
- [13] DRUGDEX® System 2009. Online Datenbank der MICROMEDEX® Healthcare Series. Zugriff vom 08.07.2009
- [14] Ganzer U, Arnold W. Tinnitus. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Nicht aktualisiert, Erstellungsdatum 27.05.1998. [<http://web.archiv.org>].
- [15] Ganzer U im Auftrag des Präsidiums der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie 1996/2004. Konsensusbericht. Hörsturz. AWMF-Leitlinie, nicht aktualisiert. Erstellungsdatum Januar 2004 [<http://web4health.info/de/aux/017-010.htm>].
- [16] Gates G. The Ear: Comprehensive Otology. Edited by Canalis RF and Lambert PR, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000.
- [17] Ho HG, Lin HC, Shu MT, Yang CC, Tsai HT. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope*. 2004 Jul;114(7):1184-9.
- [18] Hughes et al. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1996; 29(3): 394-405.
- [19] Lee HS, Kim JM, Kim YJ, Chung DH, Seo BS, Kim SH. Results of intratympanic dexamethasone injection as salvage treatment in idiopathic sudden hearing loss. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Apr;37(2):263-8.
- [20] Martin FW, Colman BH. Tinnitus: a double-blind crossover controlled trial to evaluate the use of lignocaine. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1980 Feb;5(1):3-11.
- [21] Mösges R, Köberlein J, Erdtracht B, Klingel R; RHEO-ISHL Study Group. Quality of life in patients with idiopathic sudden hearing loss: comparison of different therapies using the Medical Outcome Short Form (36) Health Survey questionnaire. *Otol Neurotol*. 2008 Sep;29(6):769-75.
- [22] Mora R, Dellepiane M, Mora F, Jankowska B. The use of recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of sudden and chronic hearing loss. *Int Tinnitus J*. 2005;11(2):181-4.
- [23] Mora R, Dellepiane M, Mora F, Jankowska B. Sodium

- enoxaparin and venovenous hemofiltration in treating sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. *Int Tinnitus J.* 2006;12(1):83-6.
- [24] Plontke SK, Löwenheim H, Mertens J, Engel C, Meisner C, Weidner A, Zimmermann R, Preyer S, Koitschev A, Zenner HP. Randomized, double blind, placebo controlled trial on the safety and efficacy of continuous intratympanic dexamethasone delivered via a round window catheter for severe to profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope.* 2009 Feb;119(2):359-69.
- [25] Rauch SD. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *N Engl J Med* 2008; 359: 833-840
- [26] Rudack C et al. 1997. Tinnitusbehandlung mit Lidocain? Ein klinischer Erfahrungsbericht. *HNO* 1997; 45: 69-73.
- [27] Suzuki H, Furukawa M, Kumagai M, Takahashi E, Matsuura K, Katori Y, Shimomura A, Kobayashi T. Defibrinogenation therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss in comparison with high-dose steroid therapy. *Acta Otolaryngol.* 2003 Jan;123(1):46-50.
- [28] Wei Benjamin PC et al. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss (Cochrane-Review). In: *The Cochrane Library, 2009, Issue 2, Stand 2009*
- [29] Westerlaken BO, de Kleine E, van der Laan B, Albers F. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss using pulse therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Laryngoscope.* 2007 Apr;117(4):684-90.
- [30] Wichmann J. *HNO-Mitteilungen* 2009; 59: 65-67. Infusionstherapien als Selbstzahlerleistung.
- [31] Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol.* 1980 Dec;106(12):772-6.
- [32] Xenellis J, Papadimitriou N, Nikolopoulos T, Maragoudakis P, Segas J, Tzagaroulakis A, Ferekidis E. Intratympanic steroid treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a control study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Jun;134(6):940-5.
- [33] Zernotti ME, Paoletti OA, Zernotti M, Martínez ME, Roques-Revol M, Prina AC. [Intratympanic dexamethasone as therapeutic option in sudden sensorineural hearing loss]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009 Mar-Apr;60(2):99-103. Spanish.
- [34] Zhuo XL, Wang Y, Zhuo WL, Zhang XY. Is the application of prostaglandin E1 effective for the treatment of sudden hearing loss? An evidence-based meta-analysis. *J Int Med Res.* 2008 May-Jun;36(3):467-70.

Protonenpumpenhemmer auf dem Vormarsch

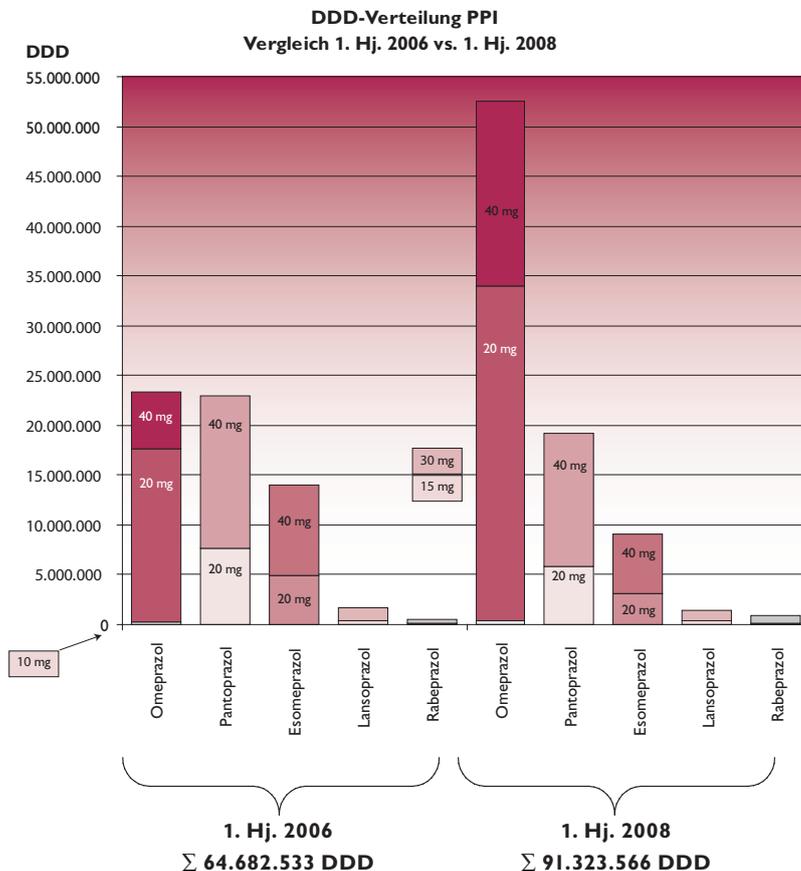
Protonenpumpeninhibitoren (PPI) gelten allgemein als wirksame und gut verträgliche Wirkstoffe mit wenig Nebenwirkungen. Dies mag auch zu dem Siegeszug beigetragen haben, den diese Arzneimittelgruppe in Bezug auf die Verordnungsmenge in Deutschland angetreten hat: Wurden in Deutschland im Jahre 2001 noch 360 Millionen DDDs (Defined Daily Dose: angenommene mittlere Tagesdosis) verordnet, hat sich die Menge im Jahr 2007 mit 1.378 Millionen Tagesdosen mehr als verdreifacht.

In Baden-Württemberg hat sich die verordnete DDD Menge vom ersten Halbjahr 2006 zum ersten Halbjahr 2008 von circa 64 Millionen DDD auf circa 91 Millionen DDDs um über 40 Prozent erhöht. Das entspricht rund einer halben Million DDDs pro Tag, oder 11,5 DDDs pro GKV-Versicherten im Halbjahr.

Ein gewisser Anteil der Verschreibungen von PPI wird sicherlich auf die belegten Einsatzgebiete wie Refluxösophagitis, Ulkustherapie und -prophylaxe, sowie die Helicobacter-Eradikation zurückzuführen sein. Der enorme Anstieg der Verschreibungsmenge lässt sich jedoch rational nicht allein mit einem solchen gerechtfertigten Einsatz begründen, da die Inzidenz dieser Erkrankungen nicht in dem gleichen Maße zugenommen hat [1].

Die enorme Anzahl an Verordnungen kann durch vier Phänomene erklärt werden:

- Durch den - auch weltweit verbreiteten - unangemessenen Einsatz von Protonenpumpenhemmern in Krankenhäusern, die nach Entlassung der Patienten im niedergelassenen Bereich nicht abgesetzt werden.



Quelle: Verordnungsdaten des MDK Baden-Württemberg

- Durch fehlende „Step-Down“-Versuche bei langzeitiger Einnahme. Es wird angenommen, dass PPI gerade in der Langzeittherapie oft in zu hohen Dosierungen angewendet werden oder dass nach einer Akutbehandlung bei Reflux- oder Ulkuskrankheit keine Dosisreduktion (Niedrig-Dosis-Prophylaxe beziehungsweise „Step-down-Vorgehen“) erfolgt [6].
- Häufig werden PPI mittlerweile beim Reizmagensyndrom oder bei unspezifischen Oberbauchbeschwerden eingesetzt und von Patienten gar bei Lifestyle-bedingten Beschwerden nach fetthaltigen Mahlzeiten und Alkoholexzessen eingenommen, ohne zu hinterfragen, ob hier tatsächlich die Einnahme eines Arzneimittels notwendig ist.
- Die routinemäßige Gabe von einem PPI bei einer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Es gibt keine Untersuchungen, die einen generellen Einsatz von PPI bei gleichzeitiger Einnahme von NSAR empfehlen. Eine routinemäßige medikamentöse Prophylaxe wird bei einer Kurzzeittherapie bei Personen ohne Risikofaktoren nicht gefordert.

Nebenwirkungen

In den letzten Jahren haben Analysen zunehmend gezeigt, dass das allgemeine Postulat „keine Wirkung ohne Nebenwirkung“ für die Gruppe der PPI ebenso gilt wie für alle andere Arzneimittel und gerade bei Langzeitanwendung das Risiko für Nebenwirkungen von PPI zu beachten ist. So wird eine Erhöhung des Frakturrisikos bei Langzeitanwendung von PPI durch Störungen des Knochenstoffwechsels vermutet. Die dauerhafte Anhebung des pH-Wertes im Magen soll die Resorption von Kalzium beeinflussen. Es wird angenommen, dass das saure Milieu im Magen wichtig ist, um Kalziumsalze aus Nahrungsbestandteilen herauszulösen. Eine dauerhafte Anhebung des pH-Wertes kann somit zu Kalzium-Malabsorption, negativer Kalzium-Bilanz und in der Folge zu einem erhöhten Osteoporose-Risiko führen [7]. Diese Effekte konnten bislang nicht in randomisierten kontrollierten Studien beobachtet werden. Allerdings waren die bisher

durchgeführten Studien wahrscheinlich nicht von ausreichend langer Dauer, um solche Effekte erkennen zu können. Hinweise auf erhöhte Frakturraten unter Einnahme von PPI ergeben sich bisher aus Beobachtungsstudien, die über einen längeren Zeitraum hin angelegt waren. Eine dänische Fall-Kontroll-Studie an 14.557 Patienten mit Frakturen ergab ein erhöhtes Frakturrisiko für Patienten mit PPI-Dauertherapie oder Einnahme anderer Antazida [8]. Eine britische Fall-Kontroll-Studie fand bei 192.000 Patienten mit PPI-Dauermedikation ein leicht erhöhtes Hüftfrakturrisiko [9]. Diese Ergebnisse wurden durch eine kanadische Studie bestätigt, die ebenso ein erhöhtes Frakturrisiko nach siebenjähriger Einnahme von PPI fand [10]. Bei allen diesen Studien handelt es sich lediglich um retrospektive Auswertungen, die den entsprechenden Limitierungen unterliegen. Patienten mit erhöhten Komorbiditäten und Risikofaktoren wie Malnutrition und Bewegungsmangel haben krankheitsbedingt eine höhere Wahrscheinlichkeit für Frakturen und werden ebenso auch häufiger mit PPI behandelt. Daher können nur randomisierte klinische Studien den Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme und einem erhöhten Frakturrisiko eindeutig belegen. Die Tatsache, dass allerdings mittlerweile drei große Beobachtungsstudien einen dosis- und zeitabhängigen Zusammenhang zwischen einer PPI-Einnahme und vermehrtem Auftreten von Frakturen finden konnten, sollte jedoch Anlass sein, die Verordnung von PPI kritisch zu überdenken. Sicherlich ist der Nutzen einer PPI-Einnahme bei Patienten mit blutenden Ulzera weitaus größer als das potenzielle Osteoporose-Risiko. Die Verordnung bei unklarer Indikation über lange Zeiträume hinweg muss jedoch überprüft werden. Ebenso sind eine Dosisreduktion und/oder Absetzversuche bei Dauereinnahme bei gastroösophagealer Refluxkrankheit notwendiger Bestandteil einer kontrollierten Therapie.

Neben einem erhöhten Osteoporose-Risiko wird außerdem diskutiert, ob ein Zusammenhang zwischen der Verordnung von PPI und einer erhöhten Prävalenz für Pneumonien und Campylobacter-assoziiertes Enteritis sowie dem vermehrten Auftre-

ten von Clostridium-difficile-Infektionen bestehen könnte [6, 11, 12]. Eine verminderte Azidität des Magens könnte auch zu erhöhten Keimzahlen von Bakterien im Gastrointestinaltrakt führen [13].

Interaktionen

Grundsätzlich gibt es keine Daten, die eine klare Überlegenheit des einen gegenüber einem anderen PPI belegen [14]. Die verschiedenen Substanzen unterscheiden sich leicht in Bezug auf ihren Metabolismus über das Cytochrom-P450 (CYP)-System. Alle PPI werden unter Beteiligung der Isoenzyme CYP2C19 sowie CYP3A4 verstoffwechselt. Über das Isoenzym CYP2C19 werden Omeprazol, Esomeprazol und Pantoprazol zu großen Anteilen metabolisiert. Lansoprazol wird zu etwa 50 Prozent und Rabeprazol zu 15 bis 20 Prozent über CYP2C19 verstoffwechselt [14]. Omeprazol und Esomeprazol sowie in geringerem Ausmaß auch Lansoprazol können mit dem Metabolismus von einigen Arzneimitteln interagieren, die über CYP2C19 abgebaut werden, darunter vor allem Diazepam, Phenytoin, Warfarin, Chinidin, Clarithromycin und Amoxicillin. Alle PPI können über die Erhöhung des pH-Wertes im Magen die Absorption einiger Arzneistoffe beeinflussen, wie zum Beispiel Ketoconazol und Itraconazol, deren Absorption durch PPI verringert wird. Auch die Aufnahme von Eisensalzen und Vitamin B12 kann durch eine verminderte Azidität des Magens bei PPI-Gabe verringert sein.

In der Fachpresse wird seit einiger Zeit kontrovers diskutiert, ob die Gabe von Omeprazol gemeinsam mit Clopidogrel zu einer verminderten Wirksamkeit von Clopidogrel führen könnte.

Clopidogrel wird als Prodrug unter anderem über die Cytochrom-P450-(CYP-)Isoenzyme 2C19 und 3A4 metabolisiert [15,16, 17]. Der aktive Thiolmetabolit (R-130964) bindet schnell und irreversibel an Plättchenrezeptoren und verhindert somit die Plättchenaggregation [18, 19].

Die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) zusätzlich zur Clopidogrel-Therapie kann mit dem

Ziel erfolgen, eventuelle gastrointestinale Ereignisse zu verhindern, wenngleich eine entsprechende Therapieempfehlung in den aktuellen Leitlinien nicht enthalten ist [19].

Eine kürzlich als Abstract publizierte retrospektive Kohortenstudie hat ergeben, dass PPI die Effektivität einer Clopidogrel-Therapie beeinträchtigen können [20]. Demnach kamen schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Hospitalisierung wegen Schlaganfall, Myokardinfarkt, Angina pectoris oder ACVB-Operation) bei Patienten mit zusätzlicher PPI-Einnahme häufiger vor als bei Patienten ohne PPI-Behandlung. Eine weitere retrospektive Auswertung von Myokardinfarktraten unter Clopidogrel ± PPI stützt diese Hypothese [21].

Als zugrundeliegender Mechanismus wird die CYP2C19-Hemmung durch PPI vermutet.

Die genannten Studien [20, 21], die zudem bisher nur als Abstracts veröffentlicht sind, lassen zunächst die Frage offen, ob die beobachtete Interaktion mit Clopidogrel einen Klasseneffekt aller PPI darstellt.

In einer weiteren, kürzlich publizierten retrospektiven Studie wurden 734 Reinfarkt-Patienten („Fälle“) mit 2057 Kontrollen ohne Reinfarkt verglichen [22]. Alle Patienten erhielten Clopidogrel. Diejenigen Patienten mit zusätzlicher PPI-Einnahme hatten ein erhöhtes Risiko für einen Reinfarkt. Pantoprazol zeigte als einziger PPI keine Assoziation mit einer erhöhten Reinfarkt-Rate.

Diese klinischen – jedoch retrospektiv gewonnenen – Daten lassen sich auch mit systematischen Patienten-/Probandenstudien in Einklang bringen. In der OCLA-Studie wurden bei Patienten, die Clopidogrel alleine oder mit Omeprazol gemeinsam einnahmen, In-vitro-Bluttests zur thrombozytenhemmenden Wirkung von Clopidogrel durchgeführt. Die Autoren fanden eine verminderte Wirkung auf die Plättchenhemmung von Clopidogrel in der Omeprazol-Gruppe [23]. Jedoch wird Clopidogrel noch durch zahlreiche andere Enzyme verstoffwechselt und das Enzym CYP2C19 ist nur für einen geringen Anteil der Metabolisierung ver-

antwortlich [24]. Daher ist die klinische Relevanz dieser Beobachtungen noch unklar. Ein inhibierender Effekt auf die klinische Clopidogrel-Wirkung konnte bei den Protonenpumpeninhibitoren Lansoprazol, Esomeprazol oder Pantoprazol bisher nicht beobachtet werden [25, 26]. Den Studien ist gemeinsam, dass hier lediglich direkte Auswirkungen auf die Plättchenhemmung (als sogenannte Surrogatparameter) untersucht worden sind (Ex-vivo-Bestimmung mittels Assay). Um jedoch aussagekräftige therapeutische Konsequenzen ableiten zu können, sind weitere Studien erforderlich.

Aktuell informieren die Hersteller der Originalpräparate in „Rote-Hand-Briefen“ zur gleichzeitigen Einnahme von Clopidogrel-haltigen Arzneimitteln und Protonenpumpenhemmern: Diese enthalten unter anderem Empfehlungen für Angehörige der Heilberufe bis zur Verfügbarkeit neuer Daten:

- „Angehörige der Heilberufe sollten die potenzielle Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und PPI oder anderen Arzneimitteln, die CYP2C19 inhibieren, beachten, da diese Wechselwirkung zu einer Verminderung der klinischen Aktivität von Clopidogrel führen könnte.
- Patienten sollten Clopidogrel weiterhin wie verordnet einnehmen.
- Patienten, die Clopidogrel-haltige Arzneimittel einnehmen, sollten PPI und andere Arzneimittel, die CYP2C19 hemmen, vermeiden, es sei denn, sie sind absolut notwendig. Wenn die Anwendung eines gastroprotektiven Arzneimittels angezeigt ist, sollte berücksichtigt werden, dass andere Magensäure-vermindernde Arzneimittel, wie H₂-Blocker oder Antazida, die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Clopidogrel nicht beeinträchtigen.“[29]

PPI und die Zielvereinbarung 2009 in Baden-Württemberg

Als Alternative zur Bonus-Malus-Regelung entschied sich Baden-Württemberg bereits in der Arzneimittelvereinbarung 2007 eine Leitsubstanzquotenregelung einzuführen. Ziel war es, eine wirt-

schaftliche Verordnungsweise unter Verwendung preisgünstiger Wirkstoffe zu realisieren. Um Raum für individuelle Therapieentscheidungen zu gewährleisten (im Falle von Interaktionen und Unverträglichkeiten) wurden realistische Leitsubstanzquoten vereinbart. Die Zielvereinbarungen wurden mit einigen Erweiterungen bis ins Jahr 2009 übernommen.

Auch im Jahr 2009 ist die Gruppe der PPI Bestandteil der Arzneimittelvereinbarung in Baden-Württemberg. Ziel ist es, den Anteil der Leitsubstanz – Omeprazol – an allen PPI-Verordnungen auf 69 Prozent zu erhöhen.

Mit dem Auslaufen des Patentschutzes für den Wirkstoff Pantoprazol hat sich die Marktsituation deutlich verändert. Bis zur Mitte des Jahres war Omeprazol als Leitsubstanz eindeutig die günstigste Substanz.

Seit Mai 2009 ist der Wirkstoff Pantoprazol generisch verfügbar. Aufgrund der Preisentwicklung hat dies direkte Auswirkung auf den in Baden-Württemberg vereinbarten Zielwert von Omeprazol in der Gruppe der PPIs. Die folgende Tabelle (Seite 49) gibt Ihnen eine Preisübersicht über alle verschreibungspflichtigen PPI in ihren am häufigsten verordneten Wirkstärken und Packungsgrößen.

Stand: Lauer-Taxe online 15. Juli 2009

PPI in der Selbstmedikation

Seit Juli 2009 ist Pantoprazol in einer Wirkstärke von 20 mg als OTC-Präparat (Over the counter) verfügbar. Die Zulassung beschränkt sich auf die kurzzeitige Behandlung von Refluxsymptomen (zum Beispiel Sodbrennen, saures Aufstoßen) bei Erwachsenen.

Pantoprazol (Pantozol Control®) ist damit der erste Protonenpumpeninhibitor, der eine europaweite Marktzulassung als OTC-Arzneimittel erhielt. Die Einnahme des Protonenpumpenhemmers Pantoprazol kann im Rahmen der Selbstmedikation zur Besserung der Symptome an zwei bis drei aufeinander folgenden Tagen erforderlich sein. Sobald eine

Wirkstoff Dosierung	Dosierung	Inhalt in Stück	Preis/Preisspanne pro Packung in Euro	Preis/Preisspanne pro Kps./Tbl. in Euro
Omeprazol	20 mg	15 (N1)	11,45 - 20,53	0,76 - 1,37
Lansoprazol	30 mg	14 (N1)	16,59 - 23,06	1,19 - 1,65
Pantoprazol	40 mg	15 (N1)	11,73 - 20,68	0,78 - 1,39
Esomeprazol	20 mg	15 (N1)	24,48	1,63
Rabeprazol	20 mg	14 (N1)	19,88	1,42
Omeprazol	20 mg	30 (N2)	12,72 - 31,29	0,42 - 1,04
Lansoprazol	30 mg	28 (N2)	22,43 - 31,71	0,80 - 1,13
Pantoprazol	40 mg	30 (N2)	15,82 - 33,46	0,53 - 1,12
Esomeprazol	20 mg	30 (N2)	24,21	0,81
Rabeprazol	20 mg	28 (N2)	31,71	1,13
Omeprazol	20 mg	50 (N2)	24,70 - 47,03	0,49 - 0,94
Lansoprazol	30 mg	50 (N2)	-	-
Pantoprazol	40 mg	50 (N2)	21,74 - 29,99	0,43 - 0,60
Esomeprazol	20 mg	-	-	-
Rabeprazol	20 mg	-	-	-
Omeprazol	20 mg	60 (N3)	27,47 - 55,53	0,46 - 0,93
Lansoprazol	30 mg	56 (N3)	35,75 - 57,19	0,64 - 1,02
Pantoprazol	40 mg	60 (N3)	23,68 - 60,98	0,39 - 1,02
Esomeprazol	20 mg	60 (N3)	68,98	1,15
Rabeprazol	20 mg	56 (N3)	57,19	1,02
Omeprazol	20 mg	100 (N3)	40,76 - 90,32	0,41 - 0,90
Lansoprazol	30 mg	98 (N3)	57,16 - 98,00	0,58 - 1,00
Pantoprazol	40 mg	100 (N3)	39,60 - 49,96	0,40 - 0,50
Esomeprazol	20 mg	90 (N3)	98,65	1,10

vollständige Linderung der Symptome eingetreten ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Empfohlen wird, die Behandlung ohne ärztlichen Rat nicht länger als vier Wochen fortzusetzen. Wenn nach zwei Wochen kontinuierlicher Behandlung keine Linderung der Symptome erreicht worden ist, sollte der Patient angehalten werden, einen Arzt zu konsultieren.

Nach Paragraph 2 Absatz II der neuen Arzneimittel-Richtlinie soll der Vertragsarzt nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zu Lasten des Versicherten verordnen, wenn sie zur Behandlung einer Erkrankung medizinisch notwendig, zweckmäßig

und ausreichend sind. In diesen Fällen kann die Verordnung eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels unwirtschaftlich sein.

Spätestens jetzt dürfen auf keinen Fall Verordnungen zu Lasten der GKV erfolgen, ohne dass eine gesicherte rechtfertigende Indikation vorliegt.

Mit der Zustimmung des Bundesrats zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) wurde zum 1. August 2009 Omeprazol ebenfalls partiell aus der Verschreibungspflicht entlassen.

Damit ist Omeprazol nach Pantoprazol der zweite, ebenfalls apothekenpflichtig erhältliche Protonenpumpenhemmer. Der Wirkstoff soll zur Behandlung von Sodbrennen und saurem Aufstoßen erhältlich sein. Die Einzeldosis beträgt 20 mg und ist gleichzeitig die Tageshöchstdosis. Die Anwendungsdauer wird auf 14 Tage beschränkt. Eine Packung der OTC-Variante darf maximal 280 Milligramm Omeprazol enthalten.

Die KVBW hat in der Arzneimittelvereinbarung 2009 eine Reduktion der PPI-Verordnungen zu Lasten der GKV um 20 Prozent vereinbart. Da zwischenzeitlich PPIs bei entsprechender Indikation zur Selbstmedikation zur Verfügung stehen, kann dieses Ziel erreicht werden.

Fazit:

- Die Verordnung der PPI geschieht oft nicht indikationsgerecht oder in zu hoher Dosierung. Während eines Krankenhausaufenthaltes wird sehr oft ein PPI ohne nachvollziehbaren Grund und fast regelhaft gegeben. Diese Verordnung wird dann im ambulanten Bereich weitergeführt.
- Prüfen Sie insbesondere vor dem Hintergrund zunehmender Berichte über mögliche Nebenwirkungen (Frakturrisiko sowie erhöhte Prävalenz für Pneumonien und Campylobacter-assoziiertes Enteritis) die medizinische Notwendigkeit einer Therapie mit PPI.
- PPI sind hervorragende Mittel zur Therapie schwerwiegender Erkrankungen. Sie haben zusammen mit den H₂-Antagonisten die Ulkuschirurgie weitestgehend überflüssig gemacht und die Lebensqualität der Betroffenen auch dadurch drastisch verbessert.
- PPI sind nicht die Mittel der ersten Wahl bei „Dyspepsie“, funktionellen Oberbauchbeschwerden oder saurem Aufstoßen nach einer reichlichen Mahlzeit. Ihre Verordnung ist in dieser Indikation unwirtschaftlich. Prüfen Sie kostengünstigere Alternativen sowie die Empfehlung zur Selbstmedikation!
- PPIs interagieren aufgrund ihres Metabolismus mit zahlreichen anderen Wirkstoffen. Es fehlen jedoch nach wie vor zweifelsfreie Nachweise für klinisch relevante Unterschiede zwischen den einzelnen PPIs. Prüfen Sie jedoch auch aus diesem Grund die medizinische Notwendigkeit einer zusätzlichen Therapie mit PPI.
- Die derzeitigen Daten reichen nicht für eine abschließende Risikobewertung der Kombinationstherapie Clopidogrel und PPI aus. Ein Vorteil für Pantoprazol ist nicht ausreichend gesichert. Eine routinemäßige Verordnung von PPI bei Patienten, die Clopidogrel erhalten, sollte unterbleiben.
- Aufgrund der unübersichtlichen Verwerfungen im Preisgefüge der PPI empfehlen wir Ihnen grundsätzlich die Wirkstoffverordnung der Leitsubstanz Omeprazol. In diesem Fall wird in der Apotheke entweder das rabattierte Produkt der Krankenkasse Ihres Patienten oder aber eines der drei kostengünstigsten Präparate abgegeben. Bei Auswahl eines günstigeren oder gleich teuren PPI (bitte beachten Sie hierbei eventuelle Preisunterschiede unterschiedlicher Wirkstärken und Packungsgrößen) gilt auch diese Verordnung als wirtschaftlich.

Literatur

- [1] Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2008.
- [2] Pham CQ, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother.* 2006 Jul-Aug;40(7-8):1261-6.
- [3] Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, Livesey J, Barbezat G, Reith D. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci.* 2006 Aug;28(4):189-93.
- [4] Walker NM, McDonald J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. *Pharm World Sci.* 2001 Jun;23(3):116-7.
- [5] Grimmsmann T, Schwabe U, Himmel W. The influence of hospitalisation on drug prescription in primary care—a large-scale follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Aug;63(8):783-90.
- [6] Arzneimittelbrief 2008. 42, 49.
- [7] Wright MJ, Proctor DD, Insogna KL, Kerstetter JE. Proton pump-inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone health. *Nutr Rev.* 2008 Feb; 66(2):103-8.
- [8] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006 Aug;79(2):76-83.
- [9] Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006 Dec 27;296(24):2947-53.
- [10] Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ.* 2008 Aug 12;179(4):319-26.
- [11] Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ.* 2008 Jan 5; 336(7634):2-3.
- [12] Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2008 Sep;103(9):2308-13.
- [13] Fachinformation Agopton 15 mg/30 mg Kapseln, Stand 12/2006.
- [14] Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs.* 2008; 68 (7):925-47.
- [15] <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>
- [16] Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, Guyer KE, Tait AR, Bates ER. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109:166-71
- [17] Fontana P, Hulot JS, De Moerloose P, Gaussem P. Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2153-5
- [18] www.fachinfo.de
- [19] Gurbel PA, Lau WC, Tantry US. Omeprazole: a possible new candidate influencing the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:261-3
- [20] Aubert RE, Epstein RS, Teagarden JR, Xia F, Yao J, Desta Z, Skaar T, Flockhart DA. Abstract 3998: Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: The Clopidogrel Medco Outcomes Study. *Circulation* 2008; 118:S815 (Abstract)
- [21] Pezalla E, Day D, Pulliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1038-9; author reply 1039
- [22] Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-8 Epub 2009 Jan 28.
- [23] Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Boschot J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan. 22; 51(3):256-60.
- [24] Gurbel PA, Lau WC, Tantry US. Omeprazole: a possible new candidate influencing the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 22; 51(3):261-3.
- [25] Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol.* 2008 Apr; 48 (4):475-84.

- [26] Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J.* 2009 Jan; 157 (1):148.e1-5.
- [27] Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2):CD003244.
- [28] Gesundheit Nord: Protonenpumpenhemmer (PPI) in der Behandlung der Ösophagitis. Eine wissenschaftliche Ausarbeitung des Instituts für klinische Pharmakologie Bremen Mitte zur Information nach Paragraph 73 Abs. 8
- [29] AkdÄ Drug Safety Mail 2009-070

IMPRESSUM

Verordnungsforum 11

Herausgeber

Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg
Albstadtweg 11, 70567 Stuttgart

Redaktion

Dr. med. Jan Geldmacher (verantw.)
Karen Ebel
Thomas Göckler
Barbara Spies
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp
Martina Tröscher
Dr. med. Ewald Unteregger

Autoren KVBW

Dr. med. Jan Geldmacher
Karen Ebel
Dr. med. Richard Fux
Thomas Göckler
Andreas Hoffmann
Susanne Maurer
Uta Seene
Barbara Spies
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp
Bernhard Vollmer
Klaas Wegmann

Krankenkassen

Christiane Becker-Trevithick
(AOK Baden-Württemberg)
Dr. med. Reinhild Bücheler
(MDK Baden-Württemberg)
Dr. med. Petra Walter
(MDK Baden-Württemberg)

Erscheinungstermin

September 2009

Gestaltung und Realisation

Kohlhammer Verlag

Auflage

21.000

Anmerkung:

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

Glossar der Abkürzungen:

ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AKP	Abteilung Klinische Pharmakologie
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
ARR	absolute Risikoreduktion
BA	Beschwerdeausschuss
BAnz	Bundesanzeiger
BSG	Bundessozialgericht
hs-CRP	hochsensitives C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom P
DDD	Daily Defined Dose
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
HAES	Hydroxyethylstärke
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LSG	Landesozialgericht
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
NNT	Number Needed to treat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OTC	„over-the-counter“, apothekenpflichtiges Arzneimittel
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPI	Protonenpumpen Inhibitor
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WIdO	wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen

www.kvbawue.de

Alles Gute.

