

Verordnungsforum 27

JULI 2013

MEDIZINISCHE LEITLINIEN:
EMINENZ ODER EVIDENZ?

KATHETER UND KATHETERSETS:
WEGE DER VERORDNUNG

FAMILIÄRES MITTELMEERFIEBER:
COLCHICIN WEITERHIN MITTEL DER WAHL

Alles Gute.

KVBW 

Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg

Inhalt

3	Vorwort	33	HILFSMITTEL
4	ARZNEIMITTEL	33	_ Wissenswertes zur Verordnung von Kathetern
4	Pharmakologie	35	ÄNDERUNGEN IM SPRECHSTUNDENBEDARF
4	_ Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft	37	SERVICE
5	_ Colchicin bei familiärem Mittelmeerfieber	37	_ Für Sie gelesen: Dabigatran und Rivaroxaban bei nicht valvulärem Vorhofflimmern
7	_ Allergische Rhinitis	38	_ Fragen Sie nicht Ihren Apotheker, sondern Ihre KV
12	Verordnungspraxis	38	_ Beginn der Rabattverträge für Influenza-Impfstoffe zum 1. Juli
12	_ Medizinische Leitlinien – eine kritische Würdigung	39	_ Neues auf www.kvbawue.de
15	_ Gute Verordnungspraxis: neue Leitlinie zur Multimedikation		
18	_ Therapieoptionen bei aktinischer Keratose		
23	_ ACE-Hemmer & Co.: Wie ist der Behandlungsalltag?		
24	_ Schwarzes Dreieck schafft mehr Sicherheit		
26	_ Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen		
28	_ Dapagliflozin (Forxiga®): Neues Therapieprinzip bei Typ-2-Diabetes		
32	_ Orale Antidiabetika in der frühen Nutzenbewertung		

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



Wissenschaft und Pharmakologie



Zahlen – Daten – Fakten



Wirtschaftliche Verordnung



Richtlinien und Bestimmungen

Vorwort



Regressfreie Zone BW

Der Dschungel der Richtlinien und Informationen auch im Bereich der evidenzbasierten Pharmakotherapie ist für die meisten Ärzte undurchdringlich. Das Verordnungsforum bietet hier Orientierung und schlägt regelmäßig eine Brezche für mehr Transparenz. Auch die Frühinformation Arzneimittel ermöglicht Ihnen in jedem Quartal, Ihre Verordnungen zu kontrollieren und eventuell nachzujustieren.

Doch nun setzen wir noch einen drauf. Das Ziel: die regressfreie Zone Baden-Württemberg. Um Ihnen noch mehr Orientierung und dadurch Sicherheit bei der Verordnung von Arzneimitteln bieten zu können, haben wir gemeinsam mit der ARGE Wirtschaftlichkeit und den Krankenkassen das Projekt „Rationale Pharmakotherapie spezifischer Krankheitsbilder (RPK)“ ins Leben gerufen.

Der Ansatz: Leitlinienbasierte Stufentherapie-Schemata als Therapiealgorithmus werden den Ärzten angeboten und empfohlen. Ein Verordnungsmodus analog dieser Schemata definiert die so durchgeführte Therapie indikationsbezogen als wirtschaftlich – unabhängig von ihren Kosten. Und damit unabhängig vom zur Verfügung stehenden Richtgrößenvolumen. Damit ist das Projekt RPK richtgrößentastend und bannt gleichzeitig die Gefahr einer Fehlversorgung durch Verschreibungsangst.

Die Schemata erarbeiten wir gemeinsam mit den Kassen und der ARGE unter Berücksichtigung der vorhandenen Evidenz und Wirtschaftlichkeit der Arzneimitteltherapie.

Die Basis sind S3-Leitlinien, EBM-Daten und Auftragsgutachten. Dabei wird die Themenauswahl vor allem bei der Arzneimittelkommission der ARGE liegen, die Erarbeitung übernimmt das bewährte Redaktionsteam des Verordnungsforums – wenn nötig mit externer Expertise.

Veröffentlicht wird die Information – voraussichtlich Anfang 2014 – in erster Linie auf der Internetplattform der ARGE und der Homepage der KVBW. Eine Printversion im „Minikitteltaschenformat“ – analog der nationalen Versorgungsleitlinien – werden wir für den Arzt bereitstellen.

Ein erstes gelungenes Beispiel für dieses Vorgehen finden Sie in der KVBW-Broschüre zur Osteoporosetherapie, die online auf www.kvbawue.de verfügbar ist.

Dies alles – und zukünftig noch viel mehr – bringen wir auf den Weg, um Ihnen die Praxis zu erleichtern: Sie können angstfrei verordnen. Und der Dschungel weicht der regressfreien Zone Baden-Württemberg.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Norbert Metke

Vorsitzender des Vorstandes

Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft

Folgende Frage erreichte uns aus der Hausarztpraxis: Meine Patientin leidet an einer saisonal-allergischen Erkrankung mit Atemnot. Jetzt ist sie im dritten Monat schwanger. Welche Arzneimittel können gegeben werden?

Die Antwort gibt der Pharmakotherapie-Informationsdienst in Tübingen

Antihistaminika der älteren Generation, wie Clemastin oder Dimetinden, können in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Zu den neueren Antihistaminika liegen insgesamt noch zu wenige Erfahrungen vor, um sie empfehlen zu können; eine teratogene Wirkung scheint es nach heutigem Stand auch hier nicht zu geben. Wenn indiziert, können inhalative Corticosteroide, wie sie in der Asthma-Therapie verwendet werden, ebenfalls eingesetzt werden.

Das Problem

Diese Anfrage zeigt die Schwierigkeit, aus der Bewertung des gegenwärtigen, unbefriedigenden Kenntnisstandes heraus einen fundierten Rat zu geben. Denn auch wenn zu einem bestimmten Mittel Erkenntnisse über schädliche Wirkungen bislang nicht vorliegen, ist auf dieser Grundlage die Schlussfolgerung, dieses Mittel sei frei von schädlichen Wirkungen, nicht möglich: "Absence of evidence is not evidence of absence" [1].

Arzneimittelstudien bei Schwangeren können nur selten durchgeführt werden [2]. Daher hat unser Kenntnisstand über die Sicherheit von Arzneimitteln in der Schwangerschaft meist einen niedrigen Evidenzgrad und basiert oft nur auf Fallbeobachtungen.

Vor diesem Hintergrund ist die Angabe, dass die Verwendung eines bestimmten Arzneimittels in der Schwangerschaft für eine Empfehlung hinreichend sicher ist, oft nicht möglich. Dementsprechend sind Beipackzettel und Fachinformationen vielfach mit Hinweisen zur Vorsicht versehen. Für Clemastin führt die aktuelle Fachinformation für Fenistil Dragées (Stand: September 2011) aus: „Die Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft ist bei Menschen nicht belegt. Fenistil sollte während der Schwangerschaft

nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.“ Das ist angesichts der unzureichenden Kenntnislage korrekt.

Das Standardwerk von Briggs et al. [3] fasst unter Clemastin zusammen, dass Antihistaminika im allgemeinen als vereinbar mit der Schwangerschaft angesehen werden, weist aber darauf hin, dass eine im Jahr 1986 publizierte epidemiologische Untersuchung über eine mögliche Assoziation zwischen Antihistaminika-Exposition (ohne Angaben der spezifischen Wirkstoffe und Dosen) in den letzten zwei Schwangerschaftswochen und häufigerem Auftreten einer retrolentalen Fibroplasie (heute als Frühgeborenenretinopathie bezeichnet) bei Frühgeborenen berichtete [4]. Andere Untersucher konnten diesen Effekt nicht bestätigen [5].

Lösungsansätze

Für die meisten Erkrankungen, die während der Schwangerschaft auftreten können, gibt es ausreichend erprobte und akzeptable Therapieoptionen [6]. Die Situation aus der vorliegenden Anfrage ist dafür ein Beispiel.

Außerdem stehen Ärzten, die Frauen mit Kinderwunsch und Schwangere beraten, verschiedene Informationsquellen zur Verfügung. Neben Büchern [3, 5, 7] gehören dazu auch zwei Internet-Portale, die im Verordnungsforum 25 (Februar 2013) vorgestellt wurden:

- Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie an der Charité in Berlin (www.embryotox.de)
- Institut für Reproduktionstoxikologie der St. Elisabeth-Stiftung, Ravensburg (www.reprotox.de).

Alte Medikamente neu bewertet

Auch bei lange bekannten Arzneimitteln, die in der Schwangerschaft traditionell als sicher betrachtet wurden, können neue Aspekte und Fragen hinzukommen, die der Klärung bedürfen. Paracetamol ist ein solches Beispiel. Es existieren derzeit Hinweise dafür, dass die Verwendung von Paracetamol während der Schwangerschaft mit einer erhöhten Asthma-Inzidenz bei den Nachkommen assoziiert sein kann [8-10]. Derzeit ist unklar, ob ein Kausalzusammenhang mit der Paracetamol-Verwendung besteht.

Colchicin bei familiärem Mittelmeerfieber?

→ Bei unklarer Datenlage nach Fachinformationen und den hier genannten Quellen empfehlen wir Ihnen, der Patientin von einer Einnahme abzuraten.

Literatur

- [1] Altman DG, Bland JM: Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995; 311: 485
- [2] Thomas SH, Yates LM: Prescribing without evidence - pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74(4): 691-7
- [3] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011
- [4] Zierler S, Purohit D: Prenatal antihistamine exposure and retrolental fibroplasia. *Am J Epidemiol* 1986; 123(1): 192-6
- [5] Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C (Hrsg.): *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. 8. Aufl.; München: Urban & Fischer; 2012
- [6] Schaefer C, Weber-Schöndorfer C: Aktuelle Aspekte zum Arzneimitteleinsatz in Schwangerschaft und Stillzeit. *Arzneimitteltherapie* 2012; 30: 383-90
- [7] Friese K, Mörike K, Neumann G, Windorfer A (Hrsg.): *Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. Ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker*. Stuttgart; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 7. Aufl.; 2009
- [8] Henderson AJ, Shaheen SO: Acetaminophen and asthma. *Paediatr Respir Rev* 2013; 14(1): 9-15
- [9] Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P: Maternal drug use during pregnancy and asthma risk among children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24(1): 28-32
- [10] Thiele K, Kessler T, Arck P, Erhardt A, Tiegs G: Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. *J Reprod Immunol* 2013; 97(1): 128-39

Sichelzellenanämie, Thalassämie oder familiäres Mittelmeerfieber: Krankheiten bestimmter ethnischer Gruppen waren lange Zeit nur selten im Praxisalltag anzutreffen. Inzwischen wächst ihr Anteil durch die steigende Zahl von Patienten mit Migrationshintergrund. Wir nehmen dies zum Anlass, in einer lockeren Serie die Diagnostik und Therapie einiger dieser Krankheiten zu thematisieren. Wir beginnen mit dem familiären Mittelmeerfieber (FMF).

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist eine autosomalrezessive Erkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch rezidivierende Fieberepisoden, die von Peritonitis, Pleuritis, Perikarditis, Arthritis oder Erysipel-ähnlichem Erythem begleitet werden können. Auch Schmerzen in Bereich der serösen Häute können auftreten. Übliche Fehldiagnosen sind das akute Abdomen und die Pleuropneumonie. Eine typische FMF-Attacke dauert etwa drei Tage. Die Häufigkeit der Episoden variiert zwischen einmal wöchentlich bis mehrmals pro Jahr [1-3].

Die Diagnosestellung beruht auf der Zusammenschau der Befunde. Die genetische Untersuchung kann dabei sehr hilfreich sein, jedoch schließt das Fehlen einer Mutation das FMF nicht aus [3]. Der FMF-Gendefekt liegt im MEFV-(Mediterranean Fever)-Gen, das auf dem kurzen Arm des Chromosoms 16 lokalisiert ist und für Pyrin kodiert. Bestimmte Pyrin-Mutationen scheinen mit einer Steigerung proinflammatorischer Prozesse (vermittelt über Interleukin-1-beta) einherzugehen, wobei auch Mikrotubuli in den keinesfalls einheitlichen pathogenetischen Prozess dieses Krankheitsbildes einbezogen sind. Der Ursprung der Erkrankung liegt offenbar im Nahen Osten und hat sich von dort ausgebreitet. In Deutschland haben die meisten an FMF Erkrankten einen türkischen Migrationshintergrund [3, 4].

Eine gravierende Komplikation des FMF ist die Entwicklung einer Serum-Amyloid-A-(SAA-)Amyloidose, die hauptsächlich die Nieren betrifft, aber auch andere Organe einbeziehen kann [1]. Die Amyloidose ist prognostisch von entscheidender Bedeutung [1]. Seit 1972 ist noch immer Colchicin das Mittel der Wahl, sowohl zur Vorbeugung und Besserung akuter Attacken als auch insbesondere zur Prävention der Entwicklung einer Amyloidose [1, 5]. Es werden täglich lebenslang 0,5-2 mg/d, bei Erwachsenen üblicherweise 1,0 mg/d [2], prophylaktisch gegeben. Sogar bei

bereits eingetretener Amyloidose hat es eine therapeutische Wirkung [2, 5].

Der genaue Wirkmechanismus von Colchicin bei FMF ist bislang nicht geklärt. [6]. Es ist anzunehmen, dass die Hemmung der Polymerisierung von Mikrotubuli neutrophiler Granulozyten mit nachfolgend reduzierter Infiltration betroffener Gewebe eine wesentliche Rolle spielt.

Ein Versagen der Colchicin-Therapie wird bei unter zehn Prozent der Patienten beobachtet. Nach dem Versuch, die Compliance zu klären, kommen zur weiteren Therapie in dieser Situation Biologika, zum Beispiel Interleukin-1 blockierende Mittel wie Anakinra, in Betracht. Es existieren auch Berichte über die erfolgreiche Verwendung von Thalidomid und Etanercept [3, 7]. Eine neuere randomisierte Studie bei einer kleineren Anzahl von FMF-Patienten, die Colchicin nicht vertrugen oder nicht darauf ansprachen, zeigte, dass Rilonacept (ein langwirksamer Interleukin-1-Blocker) die Anzahl der FMF-Attacken reduzierte [8].

Fazit

Colchicin hat in der Behandlung des FMF nach wie vor entscheidende Bedeutung, insbesondere zur Prävention der Amyloidose. Für Patienten, die Colchicin nicht tolerieren oder nicht darauf ansprechen, stehen – allerdings mit bislang noch limitierter Evidenz – Alternativen zur Verfügung.

Literatur

- [1] Ben-Chetrit E, Touitou I: Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009; 61(10): 1447-53
- [2] Ben-Chetrit E, Levy M: Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351(9103): 659-64
- [3] Neudorf U, Lainka E, Kallinich T, Holzinger D, Roth J, Föll D, Niehues T: Genetische Fiebersyndrome. Hereditäre rekurrende (periodische) Fiebersyndrome. *Z Rheumatol* 2013; 72(4): 332-8
- [4] Lainka E, Bielak M, Lohse P, Timmann C, Stojanov S, von Kries R, Niehues T, Neudorf U: Familial Mediterranean fever in Germany: epidemiological, clinical, and genetic characteristics of a pediatric population. *Eur J Pediatr* 2012; 171(12): 1775-85
- [5] Akar S, Yuksel F, Tunca M, Soysal O, Solmaz D, Gerdan V, Celik A, Sen G, Onen F, Akkoc N: Familial Mediterranean fever: risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(3): 131-6
- [6] Taskiran EZ, Cetinkaya A, Balci-Peynircioglu B, Akkaya YZ, Yilmaz E: The effect of colchicine on pyrin and pyrin interacting proteins. *J Cell Biochem* 2012; 113(11): 3536-46
- [7] Shohat M, Halpern GJ: Familial Mediterranean fever - a review. *Genet Med* 2011; 13(6): 487-98
- [8] Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, Barron KS, Weisman MH, Pashinian N, Reiff AO, Samuels J, Wright DA, Kastner DL, Lovell DJ: Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 157(8): 533-41

Autor

Prof. Dr. med. Klaus Mörike, Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie

Allergische Rhinitis

Nachdruck aus AVP (März 2013, S. 36-39)

Allergische Rhinitis

Die Allergische Rhinitis (AR) ist eine entzündliche Erkrankung der Nasenschleimhaut, die mit Juckreiz, Niesen, Rhinorrhoe und einer verstopften Nase einhergeht. Sie wird ähnlich dem allergischen Asthma in eine frühe und eine späte Phase einer Überempfindlichkeitsreaktion unterteilt. Sie muss von der nicht-allergischen Rhinitis getrennt werden [1-3]. Der „Heuschnupfen“ ist nicht nur ein ärgerliches saisonales Leiden. Die AR kann eine leichte chronische Entzündung der Nasenschleimhaut unterhalten, die dann bei viralen Infektionen besonders nachteilig ist.

Damit die richtige Therapie gefunden wird, ist die Suche nach auslösenden Allergenen erforderlich. (z. B. durch intrakutane Testungen, Serumuntersuchungen (IgE-Immunoassay, RAST)).

Die nichtallergische Rhinitis (NAR) ist ebenfalls eine häufige Erkrankung, die erhebliche, unterschiedliche Beschwerden machen kann [2]. Sie unterscheidet sich von der AR in den Symptomen oft nur wenig.

Ursachen

Es handelt sich um eine atopische Reaktion auf an sich harmlose ubiquitäre Umweltallergene wie z. B. Haselnusspollen, u. U. mit der Entwicklung von spezifischem IgE. Als Risikofaktoren gelten: hoher sozioökonomischer Status, Umweltbelastungen, Geburt während einer Pollenflugzeit, keine älteren Geschwister, später Eintritt in den Kindergarten, starkes mütterliches Rauchen im ersten Lebensjahr, Haustiere, Staubmilben, Alkoholmissbrauch [4].

Komorbiditäten

Die AR ist eng mit anderen entzündlichen Erkrankungen der Schleimhäute des Atmungssystems verwandt, wie Asthma, Rhinosinusitis und allergische Konjunktivitis. Häufig kommen AR und Asthma gleichzeitig vor. Sowohl AR als auch NAR sind Risikofaktoren zur Entwicklung eines Asthmas, z. B. häufig bei Landwirten und Holzarbeitern. Ein ähnlicher Zusammenhang besteht zwischen Nebenhöhlenerkrankungen und AR: 20 bis 25 % der Fälle von akuter Sinusitis haben auch eine AR. Es besteht eine Prädisposition zur Sinusitis durch die nasale Schwellung und Entzündung mit Obstruktion der Sinusostien [1, 2]. Eine aller-

gische Konjunktivitis, die durch juckende, geschwollene und tränende Augen charakterisiert ist, findet sich bei AR in einem hohen Prozentsatz.

Klassifikation

In den regelmäßig aktualisierten ARIA-Leitlinien [5] (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) wird die AR als „intermittierend“ oder „persistent“ und als „mild“ oder „moderat bis schwerwiegend“ klassifiziert. Wichtig ist es, bei einer allergenspezifischen Therapie, das Allergen zuvor genau auszumachen. Inzwischen wurde die Immunologie der Atopie sehr detailliert erforscht [1]. So sind das allertypische IgE und auch die eosinophile Entzündung der Nasenschleimhaut typische Merkmale der AR und helfen bei der Unterscheidung von der NAR.

Diagnostik

Die typische Rhinitis wird klinisch durch eines oder mehrere der folgenden Symptome diagnostiziert: nasaler Juckreiz, Niesen, Verstopfung oder Überfüllung der Nase, Rhinorrhoe (anterior oder posterior) und manchmal mit einer Hyposmie.

Bei Allergen-Exposition können Symptome einer allergischen Rhinitis binnen Minuten auftreten, die ein bis zwei Stunden anhalten können. Späte Nasensymptome können dabei als nasale Verstopfung, Hyposmie, posteriorer Nasenschleimfluss und eine nasale Hyperreagibilität gesehen werden. Zusätzlich kann bei 40 bis 70% der Fälle von AR eine allergische Konjunktivitis mit intensivem Augenjucken, Hyperämie, Augentränen und gelegentlichem periorbitalem Ödem auftreten. Bei einer polleninduzierten AR (besonders durch Birkenpollen) kann auch ein periorales Ödem vorkommen, das typischerweise plötzlich auftritt mit Pharynx-Reizung und einem Angioödem von Zunge, Lippen und weichem Gaumen – ähnlich auch nach oralem Kontakt mit verschiedenen frischen Früchten und Gemüsen („orales Allergiesyndrom“).

Klinisch ist die allergische von der nichtallergischen Rhinitis durch das Fehlen eines auslösenden Allergens meist gut zu unterscheiden.

Therapie der allergischen Rhinitis

Die Behandlung der AR besteht

1. in der Beratung des Patienten zur Vermeidung von Allergenen oder dem Kontakt mit irritierenden Stoffen,
2. in der Pharmakotherapie und gegebenenfalls
3. in einer Immunotherapie
4. in Einzelfällen kann eine HNO-ärztliche chirurgische Therapie erforderlich werden.

1. Beratung zur Vermeidung von Allergen-Kontakt

Durch die Aufklärung über notwendige Allergenvermeidung soll sowohl die Symptomatik gebessert, als auch eine Änderung des Immunsystems zu einer Allergen-Toleranz oder beides erreicht werden. Die Patienten sollten über zu vermeidende Faktoren aufgeklärt werden, die nasale Beschwerden verschlimmern können, z. B. Einatmen von Stäuben, Rauchen. Eine vollständige Vermeidung von Allergen-Kontakt kann z. B. bei Pollenallergikern die Symptomatik reduzieren oder ganz verschwinden lassen. Nasale Pollenfilter konnten in einer Placebo-kontrollierten Studie bei Pollenallergikern die AR reduzieren [6]. Bei Hausstaub-Allergikern kann das allerdings in der Regel nicht erreicht werden. Bei beruflicher Verursachung einer AR kann durch eine frühzeitige Vermeidung von Allergien-Kontakten – u. U. durch Arbeitsplatzwechsel mit adäquaten Kontrolluntersuchungen – eine Linderung erreicht werden, was auch zur Verhütung einer späteren Asthma-Entwicklung sinnvoll ist. Stimuli wie Klimatisierung, Luftverunreinigungen, Gerüche und Zigarettenrauch können eine AR auslösen. Nasale Salzpülungen, wie sie bei einer Rhinosinusitis üblich sind, können nützlich sein.

2. Pharmakotherapie

Obwohl Behandlungs-Leitlinien zur AR vorliegen [7], ist in Europa eine Unterbehandlung häufig [1]. Das liegt nicht nur an einer nicht ausreichenden Diagnostik, sondern auch an Vorurteilen der Patienten gegen manche antiallergische Behandlung. Eine Leitliniengerechte Behandlung ermöglicht eine bessere Symptomenkontrolle und verbessert die Lebensqualität, wozu die ARIA-Klassifikation [5] sowohl mit topischer als auch mit oraler Therapie helfen können [7].

2.a) topische Behandlung

Kortikosteroide nasal (1. Wahl !)

Als Spray: (Fluticason, Budesonid, Beclometason), als Tropfen: (Fluticason, Beclometason)

Vorteile: Stärkste Unterdrückung aller nasalen Symptome, klinisch relevante Besserung der Lebensqualität, geringe Bioverfügbarkeit, also kaum systemische Kortison-Wirkung

Nachteile: Die Abnahme der Symptome dauert einige Tage, Fehlanwendung kann Misserfolg der Behandlung oder unerwünschtes Nasenbluten auslösen.

Antihistaminika nasal

(Azelastin, Olopatadin)

Vorteile: Effektive und sichere Therapie für nasalen Juckreiz, Niesen und Rhinorrhoe, rascher Wirkungseintritt innerhalb 15 Minuten

Nachteile: Vernachlässigung der systemischen allergischen Genese der Rhinitis, nur geringer Effekt auf weitere Symptome wie Augensymptome.

Cromoglicinsäure nasal

Cromo-CT-Nasenspray®

Vorteile: Selbstbehandlung mit Wirkung auf nasale Symptome einer AR
Nachteile: Täglich mehrfache Anwendung erforderlich, schwacher Effekt auf AR-Symptome.

Anticholinergika nasal

Ipratropiumbromid

Vorteile: Gute Wirkung nur auf die Rhinorrhoe trotz einiger UAW der nasalen Anwendung

Nachteile: Täglich sind drei Anwendungen erforderlich. UAW trockene Nase, Nasenbluten, Harnverhaltung und Glaukom, besonders im Alter Anticholinergika- UAW möglich

abschwellende Mittel nasal

Ephedrin, Pseudoephedrin, Xylometazolin

Vorteile: Potente Vasokonstriktion, die nur auf die nasale Verstopfung wirkt, schneller Wirkungseintritt in 10 Minuten

Nachteile: Übergebrauch und Fehldosierung sind häufig, Entwicklung einer Rhinitis medicamentosa nach verlängertem Gebrauch, gelegentliche inverse Wirkung (z. B. ohne die Nasentropfen ständige nasale Obstruktion), nasale Irritationen, Zunahme einer Rhinorrhoe, systemische UAW (z. B. Rhythmusstörungen) bei Missbrauch möglich.

2.b) orale Behandlung

Antihistaminika oral

Antihistaminika der 2. Generation Acrivastin, Astemizol, Cetirizin, Ebastin, Loratadin, Mizolastin, Terfenadin, Rupatadin

Achtung: Antihistaminika der 1. Generation werden nicht empfohlen wegen Sedierung und psychomotorischer Retardierung**Orale Antihistaminika in der GKV**

Neben den verschreibungsfreien Antihistaminika (Cetirizin, Loratadin) existiert eine Reihe von verschreibungspflichtigen Antihistaminika, die gemäß Wirtschaftlichkeitsgebot bei medizinischer Begründbarkeit formal zulasten der GKV verordnungsfähig sind (vgl. Verordnungsforum 26). Zu Xusal[®] (Levocetirizin) und Aeries[®] (Desloratadin) existieren seit einiger Zeit auch generische Präparate, die die Therapie mit diesen Substanzen um 25-45 Prozent gegenüber den Originalpräparaten verbilligen.

Desloratadin in Zukunft nicht mehr verschreibungspflichtig?

Zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Heftes berät der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht des BfArM darüber, ob Desloratadin zur oralen Anwendung bei allergischer Rhinitis und Urtikaria (Tageshöchstosis 5 mg) aus der Verschreibungspflicht entlassen werden soll [1]. Die Verschreibungspflicht kann auf Antrag aufgehoben werden, wenn genug Erfahrungen mit der Substanz vorliegen (Desloratadin ist seit 2001 im Handel). Über das daraus resultierende Ergebnis informieren wir Sie zeitnah.

Rezeptfreie Antihistaminika der ersten Generation bergen Risiken für Kleinkinder

Im Deutschen Ärzteblatt ist vor einigen Monaten ein Artikel über Antihistaminika der ersten Generation (Doxylamin, Diphenhydramin, Dimenhydrinat) und deren mögliche Nebenwirkungen erschienen. Während bei älteren Kindern Tagesmüdigkeit, Benommenheit, Konzentrationsstörungen und bei toxischer Dosis sogar Halluzinationen und Krämpfe auftreten können, ist bei Säuglingen vermehrt mit zentralen Atemstörungen und – im ungünstigsten Fall – mit einem kardiorespiratorischen Kollaps zu rechnen [3].

Nach einer Analyse der KVBW haben circa 92 Prozent der mit Antihistaminika behandelten Kleinkinder im vierten Quartal 2012 mindestens ein Antihistaminikum der ersten Generation erhalten.

Bestimmte Präparate können schon für Kinder ab dem sechsten Lebensmonat ohne Rezept in der Apotheke erworben werden. Die Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK) fordert deshalb eine Unterstellung dieser Substanzen unter die Verschreibungspflicht [3].

Literatur

- [1] Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht nach § 53 Abs. 2 AMG, 70. Sitzung am 25.06.2013 im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn. http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/70Sitzung/to_Vpflicht_70sitzung.html (Zugriff am 27.05.2013)
- [2] Borsch J. Desloratadin in Zukunft nicht mehr rezeptpflichtig? http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/pharmazie/news/2013/04/17/desloratadin-in-zukunft-nicht-mehr-rezeptpflichtig/9883.html?pk_campaign=Newsletter-2013-04-17&pk_kwd=9883%2BDesloratadin%2Bin%2BZukunft%2Bn (Zugriff am 27.05.2013)
- [3] Seyberth HW. Rezeptfreie Antihistaminika bergen Risiken für Kleinkinder. Dt Ärztebl 2012; 109(37): A1822-3

Vorteile: wirksam bei nasalem Juckreiz, Niesen und Rhinorrhoe, Reduktion von konjunktivalen oralen und dermatologischen Symptomen, schneller Wirkungseintritt innerhalb 1 Stunde, nur geringe Interaktionen mit Drogen oder Alkohol

Nachteile: Eine regelmäßige Behandlung ist effektiver als eine Bedarfsmedikation, nur mäßiger Effekt auf eine Nasenobstruktion, häufig kommt es doch zu ungewollter Sedierung

Kortikosteroide oral

Hydrokortison, Prednisolon

Vorteile: Stärkste befreiende Behandlungsoption mit wohltuenden Effekten auf alle Symptome einschließlich der nasalen Obstruktion, systemische antiallergische Therapie.

Nachteile: Unerwünschte Ereignisse durch die orale Kortikosteroidtherapie, die nur selten indiziert ist. Nur für einen kurzzeitigen Einsatz!

Antileukotriene oral

Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (Montelukast und Zafirlukast) sowie Leukotrien- Synthese-Inhibitor (Zileuton)

Vorteile: Wirksam bei nasaler Obstruktion, Rhinorrhoe und konjunktivalen Symptomen, effektiv bei bronchialen Symptomen von Patienten mit AR. Verträglichkeit allgemein gut.

Nachteile: Nicht immer wirksam, gelegentliche Berichte über UAW wie Kopfschmerz, gastrointestinale Symptome, euphorische Verhaltensstörung und Churg-Strauss-Syndrom

Abschwellende Mittel oral

Pseudoephedrin

Vorteile: Vermindert nasale Obstruktion, in einigen Ländern nur in Kombination mit Antihistaminen, aber nach einigen Tagen nicht besser wirksam als Antihistamine alleine.

Nachteile: Gehäufte Berichte über Nebenwirkungen wie Hypertonie, Schlafstörungen, Agitationen, Tachykardie, Gefahr der Entwicklung von Fehlgebrauch

Insgesamt beschreiben Greiner et al. [1] die Therapie der AR mit intranasalen Kortikosteroid-sprays oder -Tropfen als die effektivste Behandlung. Das belegen auch die Ergebnisse von drei Metaanalysen. Diese Behandlung wird als wirksamer oder gleich wirksam beschrieben wie eine Kombination von Antihistaminen mit einem Antileukotrien.

Die intranasale Kortikosteroidbehandlung wird für eine moderate bis schwere AR auch bei Kindern empfohlen, nach guten Ergebnissen aus Langzeitbeobachtungen [1].

Abgeraten wurde [1]:

1. von der Gabe von sedierenden Antihistaminika (besonders der sog. 1. Generation),
2. von der intramuskulären Injektion von Kortikosteroiden

3. Immunotherapie

Neben einer die Symptome unterdrückenden Pharmakotherapie zielt eine Immunotherapie auf die Veränderung des Immunsystems ab und damit auf eine mögliche Heilung der AR. Sie soll eine erneute Exazerbationen der AR und die Entstehung eines Asthmas verhindern [8, 9]. Sie kann durch subkutane Injektionen mit verdünntem Allergen oder auch sublingual durchgeführt werden.

3.a) subkutane Immunotherapie

Eine subkutane Immunotherapie („Desensibilisierung“) ist wirksam bei Patienten mit AR, um deren Symptome und den notwendigen Medikamentenverbrauch dauerhaft zu reduzieren. Sie kann erneute Exazerbationen vermindern und die Entstehung von Asthma weitgehend verhindern [4, 10]. Die subkutane Immunotherapie sollte Patienten vorbehalten werden, deren Symptome bei schwerer AR nicht ausreichend medikamentös behandelbar sind oder die wegen Nebenwirkungen der Pharmakotherapie nur eingeschränkt behandelbar sind [1]. Sie wird mit wiederholten subkutanen Injektionen eines verdünnten Allergenextraktes vorgenommen.

Diese Therapie ist wirksam, jedoch besteht das Risiko eines gelegentlichen, bedrohlichen allergischen Schocks bei etwa maximal 1 % der so behandelten AR-Patienten [1].

Aus diesem Grunde sollte nach [1] eine subkutane Immunotherapie nur in Kliniken von in dieser Therapieform erfahrenen Ärzten und mit Reanimationsmöglichkeit durchgeführt werden. Eine Nachbeobachtungszeit von 60 Minuten ist zu gewährleisten.

3.b) sublinguale Immunotherapie

Die sublinguale Immunotherapie wird als ebenso wirksam bei Erwachsenen und Kindern angesehen wie die subkutane Behandlung [8, 9]. Sie scheint sicherer zu sein, da die Nebenwirkungen sich gewöhnlich nur auf die oberen Atemwege und den Gastrointestinaltrakt auswirken. Es wurden nur selten anaphylaktische Episoden und keine Todesfälle berichtet [1]. Die Wirkung scheint ebenso wie die subkutane Immunotherapie bei fortlaufender Therapie drei Jahre anzuhalten. Eine ärztliche Überwachung wird nur nach der ersten oralen Allergen-Verabreichung gefordert. Der Wert diese Methode muss aber noch erhärtet werden.

4. HNO-ärztliche chirurgische Therapie

Chirurgische Eingriffe zur Verbesserung des Luftstroms in der Nase sind sehr selten erforderlich: z. B. bei Nasenmuschelhypertrophie, bei Deformitäten wie Septumdeviation, bei enger Nase, nach Nasenverletzungen. Dazu gehören auch ggf. notwendige endoskopische Eingriffe bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis, die sich medikamentös nicht ausreichend behandeln lassen.

FAZIT

- Die Behandlung der Allergischen Rhinitis (AR) ist wichtig, damit die persönlichen und sozialen Beeinträchtigungen durch diese Krankheit gelindert werden und die spätere Entwicklung eines Asthmas verhindert werden kann.
- Dazu ist bei der AR die Identifizierung des auslösenden Allergens wichtig durch Anamnese, ggf. mittels Testung (Expositionstest, Hautteste, Nachweis von allergenspezifischem IgE im Blut, RAST).
- Der Patient muss gründlich beraten werden, damit er nach Möglichkeit jeglichen Allergenkontakt vermeidet.
- Medikamentös ist die topische Behandlung einer AR mit Kortikosteroid-Sprays oder -Tropfen in allen Altersstufen (auch bei Kindern keine Langzeitprobleme) am wirksamsten, daneben werden auch die schwächer wirksamen Antihistaminika der 2. Generation, Cromone und Anticholinergika eingesetzt.
- Nicht empfohlen werden abschwellende Nasentropfen über längere Zeit.

- Eine orale Behandlung der AR ist schwächer wirksam. Sie kann mit Antihistaminika der 2. Generation, Kortikosteroiden und Antileukotrienen (sehr teuer) erfolgen.
- Zu vermeiden sind sedierende Antihistaminika besonders bei Verkehrsteilnehmern und in der Arbeitswelt sowie intramuskuläre Kortikosteroidinjektionen wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen (systemische Schäden, Muskelnekrosen)
- Bei der AR kann von speziell ausgebildeten Ärzten bei besonderen Problem-Patienten eine Immunotherapie subkutan (Anaphylaxiegefahr) oder sublingual (sehr teuer, noch nicht voll etabliert) in allen Altersstufen durchgeführt werden.

Literatur

- [1] Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK: Allergic rhinitis. *Lancet* 2011; 378: 2112–2122
- [2] Schroer B, Pien LC: Nonallergic rhinitis: common problem, chronic symptoms. *Cleve Clin J Med* 2012; 79: 285–293
- [3] Murray CS, Simpson A, Custovic A: Allergens, viruses, and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 99–104
- [4] Calderon MA: Meta-analyses of specific immunotherapy trials. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44 Suppl B: 31–34
- [5] Bousquet J, Khaltav N, Cruz AA et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Allergen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160
- [6] O'Meara TJ, Sercombe JK, Morgan G et al.: The reduction of rhinitis symptoms by nasal filters during natural exposure to ragweed and grass pollen. *Allergy* 2005; 60: 529–532
- [7] Scadding GK, Durham SR, Mirakian R et al.: BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 19–42
- [8] Canonica GW, Bousquet J, Casale T et al.: Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64 Suppl 91: 1–59
- [9] Larenas-Linnemann D: Sublingual immunotherapy in children: complete and updated review supporting evidence of effect. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 168–176
- [10] Calderon MA, Alves B, Jacobson M et al.: Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 1: CD001936

§ Medizinische Leitlinien – eine kritische Würdigung

Leitlinien dominieren in vielen Fachgebieten den medizinischen Alltag. Doch sind evidenzbasierte Leitlinien manchmal auch „eminenzbasiert“? Wie können Sie erkennen, ob Sie einer Leitlinie vertrauen können?

Während in früherer Zeit das Lehrbuch, die Meinung des Chefarztes oder schlichtweg die eigene Erfahrung maßgeblich für Diagnostik und Therapie von Erkrankungen waren, traten seit den 1990er Jahren systematisch entwickelte Leitlinien in den Vordergrund, in denen objek-

tivierbare Wissensinhalte eine Entscheidungshilfe für den behandelnden Arzt darstellen sollten. Diese Belege (= externe Evidenz) bilden zusammen mit der individuellen klinischen Expertise (= interne Evidenz) die beiden Kernelemente der von David Sackett geprägten Evidence-based medicine [1] (deren exakte Übersetzung ins Deutsche eigentlich „nachweisorientierte Medizin“ lauten müsste [2]). Auch die vom G-BA durchgeführten Nutzenbewertungen von Arzneimitteln stellen Belege dar, die in Leitlinien einfließen können.

Leitlinie: Definition, Klassifizierung und Abgrenzung zu Richtlinien

Definition: Leitlinien sind **systematisch entwickelte, wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Entscheidungshilfen** für die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen. Sie sind **Orientierungshilfen** im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungskorridoren“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss [3].

Klassifizierung der Empfehlungs- (A-D) und Evidenzgrade (Ia-V) [4]:

- A – Ia: Systematischer Review von randomisierten klinischen Studien (RCTs)
- A – Ib: Einzelne RCTs
- B – IIa: Systematischer Review von Kohortenstudien
- B – IIb: Einzelne Kohortenstudien und RCTs von geringerer Qualität
- B – IIIa: Systematischer Review von Fall-Kontroll-Studien
- B – IIIb: Einzelne Fall-Kontroll-Studien
- C – IV: Kohorten- bzw. Fall-Kontroll-Studien von geringerer Qualität und Fallserien
- D – (V): Expertenmeinungen ohne ausdrückliche kritische Bewertung

Klassifizierung der Entwicklungsstufen von Leitlinien [5, 6]:

- S3: Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung wie Outcome-Analysen und Bewertung der klinischen Relevanz wissenschaftlicher Studien und deren regelmäßige Überprüfung („Königsklasse“)
- S2: Erarbeitung durch formale Evidenz-Recherche oder formale Konsensfindung
- S1: Erarbeitung durch Expertengruppe im informellen Konsens

Die methodische Qualität einer S3-Leitlinie ist dementsprechend höher einzuschätzen als die einer S2- oder S1-Leitlinie. Knapp 70 Prozent aller Leitlinien der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind S1-Leitlinien.

Während Richtlinien Gesetzescharakter haben und somit leistungs- und haftungsrechtlich verbindlich sind, begründen Leitlinien nicht automatisch einen Leistungsanspruch auf bestimmte Therapien. Sie sind definitionsgemäß Entscheidungshilfen in speziellen Situationen und haben daher – im Gegensatz zur Verbindlichkeit des allgemein gültigen medizinischen Standards – keine haftungsbegründende oder haftungsbefreiende Wirkung [7].

Da Leitlinien im ärztlichen Alltag zu einem sehr wichtigen Hilfsmittel in der rationalen Diagnostik und Therapie geworden sind, besteht ein großes Interesse der Hersteller, insbesondere ihre neuen Arzneimittel in Leitlinien (wenn möglich auf S3-Niveau) zu „platzieren“. Wenn dies jedoch bereits kurze Zeit nach der Zulassung geschieht, kann das mitunter fragwürdig sein.

Beispielsweise wurde das 2009 zugelassene Dronedaron in den Vorhofflimmern-Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) von 2010 mit dem höchsten Empfehlungsgrad (A) und als First-Line-Behandlung zur Rhythmuskontrolle bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern empfohlen [8]. Aufgrund erheblicher Sicherheitsbedenken, die in der Folgezeit aufgekommen sind (Hepatotoxizität), wurde Dronedaron in einer Neufassung dieser Leitlinien (2012) nur noch als „moderat effektiv“ bezeichnet [9].

Auch bei den neuen oralen Antikoagulantien (NOAK; Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban) wird die Aufnahme in die Leitlinien als verfrüht kritisiert [10]. Über den diesbezüglichen Schlagabtausch zwischen AkdÄ und Deutscher Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie Deutscher Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) zum Stellenwert von NOAK versus Vitamin-K-Antagonisten berichteten wir im Verordnungsforum 26 [11].

Als Hauptproblem innerhalb der Leitlinien-Autorenschaft sind Interessenkonflikte zu sehen. Bei den aktuellen Leitlinien zur „Antihyperglykämischen Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2“ der Österreichischen Diabetes-Gesellschaft (ÖDG) beispielsweise geben 15 von 16 Autoren Interessenkonflikte in Form von Forschungsunterstützungen und/oder Honoraren an. Am Erstellen der Leitlinie waren ausschließlich Internisten beteiligt, die an Institutionen wie Krankenhäusern arbeiten und im Übrigen durchschnittlich Verbindungen zu elf(!) Firmen pflegen. Vertragsärzte, Patientenorganisationen oder Behörden der Sozialversicherung

[10] dagegen waren nicht beteiligt. Auch bei US-amerikanischen Leitlinien liegen bei der Mehrheit der Experten Interessenkonflikte vor [10].

Zwar muss eine Leitlinie deshalb nicht falsch sein, jedoch lässt sich nicht ausschließen, dass durch die Abhängigkeit – bewusst oder unbewusst – eine selektive Berichterstattung erfolgt, indem Vorteile einer Substanz in den Vordergrund sowie Nachteile in den Hintergrund gestellt werden (vergleiche auch Publikations- oder Reporting bias [12, 13]). So wurde im Zusammenhang mit einem Cochrane-Review zur HPV-Impfung aufgrund werbetechnischer Äußerungen einzelner Autoren kritisiert, dass die Darstellung der Nutzens der Impfung möglicherweise verzerrt sei. Doch ist es gerade bei diesen Reviews schwierig, Interessenkonflikte ausfindig zu machen, da sie nicht immer genannt oder an verschiedenen Stellen im Text verstreut sind [14].

Es gibt also Hinweise, dass auch wissenschaftliche Leitlinien oder Reviews einem subtilen Einfluss der Industrie unterliegen können. Aus diesem Grund wäre es sinnvoll, Personen mit bedeutsamen Interessen hinsichtlich der beurteilten Therapien aus Leitliniengruppen auszuschließen oder zumindest auf eine Minderheit innerhalb der Gruppe zu begrenzen, um „eminenzbasierten“ Empfehlungen unter dem Deckmantel der evidenzbasierten Medizin möglichst keinen Raum zu geben [10].

Leitlinien sollten nicht blind umgesetzt werden, sondern müssen wie jede andere Publikation kritisch beleuchtet werden. Bis jetzt kann jeder, der sich dazu berufen fühlt, eine Leitlinie verfassen – auch wenn diese beispielsweise nur auf einer „Konsensus-Konferenz“ basiert, in der die beteiligten Autoren vor allem „sich selbst“ zitieren (zum Beispiel [15]) und einem Arzneimittel eine dokumentierte Wirksamkeit bescheinigen, während andere Quellen von einer fraglichen Nutzen-Schaden-Bilanz sprechen [16].

Wo sind Leitlinien zugänglich?

- Portal der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): <http://leitlinien.net>
- Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/index.html
- Leitlinien der pmv-Forschungsgruppe (Hessen): www.pmvforschungsgruppe.de/content/03_publicationen/03_d_leitlinien.htm
- Leitlinien auf den Homepages einzelner Fachgesellschaften (Suche über „Deutsche Gesellschaft für ...“)
- Systematische Reviews der Cochrane Library: www.thecochranelibrary.com (Abstract ist einsehbar, der Vollbeitrag nur über Abonnement zugänglich).

Fazit

- Leitlinien sollten nicht blind umgesetzt werden, sondern müssen, wie jede andere Publikation, kritisch beleuchtet werden.
- Hersteller sind zunehmend daran interessiert, ihre Arzneimittel in entsprechenden Leitlinien unterzubringen, auch wenn die Zulassung noch nicht lange besteht (Beispiele: Dronedaron, NOAK). Hier ist Vorsicht angebracht.
- Besonders bei Autorengruppen mit zahlreichen Interessenkonflikten ist eine selektive Darstellung von Therapieempfehlungen nicht auszuschließen
- Trotz allem stellen medizinische Leitlinien eine wichtige Entscheidungshilfe im ärztlichen Alltag dar.

Literatur

- [1] Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2
- [2] Reinbach WD. Sprachliches: Gegenteil vermittelt. *Dt Ärztebl* 2002; 99: A-2324
- [3] www.versorgungsleitlinien.de/glossar/glossar
- [4] www.leitlinien.de
- [5] www.leitlinienentwicklung.de/uber-das-portal/entwicklung-klinischer-leitlinien
- [6] www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-register.html
- [7] Buchner B, Schmacke N. Standardfestlegung unter Dissens. *GesR* 2010; 9: 169-74
- [8] Camm et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429. Erratum in: *Eur Heart J* 2011; 32: 1172
- [9] Camm et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-47
- [10] Vom Leid mit den Leitlinien. *AMB* 2013; 47: 24DB01-2
- [11] Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. *Verordnungsforum* 2013; 26: 14
- [12] PharmNet.Bund: Details zu klinischen Studien. *Verordnungsforum* 2013; 26: 31
- [13] McGauran N et al. Reporting bias in medical research – a narrative review. *Trials* 2010 Apr 13; 11: 37
- [14] Anon. Cochrane unter Einfluss – Bewertungen der HPV-Impfung und Interessenkonflikte. *Pharma-Brief* 2013; 2 (März/April): 5-6
- [15] Mrowietz U. Leitlinien zur Therapie mit Fumarsäureestern. *Hautarzt* 2001; 52: 862-6
- [16] Fumarsäureester (Fumaderm) bei Psoriasis: Progressive multifokale Leukenzephalopathie. *arznei-telegramm* 2013; 5: 47-8

§ Gute Verordnungspraxis: neue Leitlinie zur Multimedikation

Gerade bei multimorbiden Patienten ist eine Multimedikation oft unumgänglich. Doch je mehr Arzneimittel ein Patient einnehmen soll, desto geringer wird seine Therapietreue. Auf der anderen Seite wächst die Gefahr von Wechselwirkungen. Zur Medikation, die von den Fachkollegen verordnet wird, kommt häufig noch rezeptfreie Selbstmedikation hinzu. Welche Medikation ist aktuell und welche ist verzichtbar? Eine neue Leitlinie gibt Hilfestellung.

Anfang 2013 ist eine neue hausärztliche Leitlinie zur Multimedikation [1] erschienen, die von der Leitliniengruppe Hessen und Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) erstellt wurde. Die darin enthaltenen Hilfestellungen und Empfehlungen beziehen sich unter anderem auf das Erfassen der Medikamente, das Erkennen von Risiken einer Multimedikation, aber auch auf Strategien zur Vermeidung unnötiger Arzneimittel. Die Leitlinie gilt ausdrücklich nicht nur für Ältere, sondern für alle Patienten mit Multimedikation.

Mit dem Thema Multimedikation haben die Autoren Neuland betreten. Zwar existiert eine weitere Leitlinie, die 2012 in den Niederlanden publiziert wurde, jedoch bezieht sich diese ausschließlich auf Patienten ab 65 Jahren [5].

Ein Kernpunkt der Leitlinie ist die kritische Überprüfung der Medikation durch den Hausarzt. Dadurch sollen mögliche Gefährdungen durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen verhindert werden. Mit den Leitfragen des Medication Appropriateness Index (MAI, vgl. Verordnungsforum 24) können Indikationen, Evidenz, Dosierung, Interaktionen, Doppelverordnungen, Therapiedauer und Einnahmeplan geprüft werden und die Medikation, falls notwendig, angepasst werden.

Außerdem sind praxisrelevante Übersichten enthalten: Besonderheiten der Pharmakotherapie im Alter, typische Interaktionskonstellationen, QT-Zeit-verlängernde Arzneimittel, Sturzrisiko fördernde Wirkstoff(grupp)en. Vorschläge für sinnvolle Routinekontrollen (siehe Tabelle 1) bei häufig eingesetzten Wirkstoffen ergänzen das Angebot.

Lesbarkeit und Tischversion

Da das Werk knapp 100 Seiten umfasst, lässt es sich nur schwer „nebenher“ erfassen. Eine Möglichkeit zur Nutzung und Verbreitung der Leitlinie könnte die Diskussion in Qualitätszirkeln oder ähnlichen Gremien sein. Darüber hinaus gibt es auf der Homepage der PMV-Forschungsgruppe drei praktische Tischversionen:

**Allgemeiner Überblick [2],
Bestandsaufnahme nach MAI [3],
Interaktionen [4].**



Tabelle 1: Beispielhafte Vorschläge für sinnvolle Routinekontrollen bei häufig eingesetzten Wirkstoffen [1]

Wirkstoff	Kontrolle
ACE-Hemmer/Sartane (z.B. Ramipril/Candesartan)	Vor/bei Therapiebeginn und bei Niereninsuffizienz nach 1 Woche Kreatinin (eGFR*), Kalium; dann 1x im Jahr Kreatinin und Kalium
Thiazid-Diuretika (Hygroton®)	Vor/bei Therapiebeginn und 1x im Jahr Kreatinin (eGFR), Kalium (Cave: Kreatinin > 1,8 mg/dl ist Kontraindikation), Natrium
Schleifendiuretikum (z.B. Furosemid, Torasemid)	Vor/bei Therapiebeginn und 1x im Jahr Kreatinin (eGFR), Kalium, Natrium abhängig von der Dosierung mindestens 1x jährlich
Beta-Blocker	Evtl. EKG vor Therapie
Amiodaron (Cordarex®, Generika)	Vor/bei Therapiebeginn Spirometrie/Rö-Thorax, TSH, fT3, fT4, Spirometrie alle 6 Monate oder bei Dyspnoe, 1x jährlich TSH + augenärztliche Kontrolle + EKG**
Spirolonacton (Aldactone®, Generika)	Kreatinin, Kalium alle 6 Monate
Digoxin/Digitoxin	EKG, Kreatinin, Kalium 1x im Jahr, keine Routine-Spiegelbestimmung bei klinisch stabilen Patienten
Allopurinol	Vor/bei Therapiebeginn und 1x im Jahr Kreatinin (eGFR), GOT/GPT, Harnsäure
Systemische Kortikoide (Prednisolon/Decortin® H)	Ab 7,5 mg/Tag: BZ 1x pro Quartal; ab einer Therapiedauer > 3 Monate an Osteodensitometrie denken
Statine (z.B. Simvastatin, Pravastatin)	CK und GOT/GPT 1x nach Therapiebeginn (Grenzwerte beachten!), CK danach nur bei Beschwerden
Metformin	Vor/bei Therapiebeginn und 1x im Jahr BB, Kreatinin (eGFR), HbA1c 1x/Quartal. Bei Makrozytose: Folsäure, Vit. B
Dabigatran (Pradaxa®)	Vor/bei Therapiebeginn und 1x im Quartal BB, 1x im Jahr Kreatinin (eGFR)
Phenprocoumon (Marcumar®)	1x im Quartal kleines BB, gGT und GPT, INR auch bei sehr stabilen Werten mind. alle 3 Monate
Niedermolekulare Heparine Enoxaparin (Clexane®)	Vor/bei Therapiebeginn und 2 Wochen lang 2x in der Woche kleines BB, wenn Risiko für HIT > 1%
Azathioprin	Vor/bei Therapiebeginn und dann wöchentlich für 1-3 Monate BB, Kreatinin, yGT, GPT, danach alle 1-3 Monate. Cave: Kombination mit Allopurinol
Methotrexat (Lantarel®)	Vor/bei Therapiebeginn Diff-BB, GPT, GOT, gGT, AP, Bilirubin, Kreatinin-Clearance (Reduktion bei GFR < 80ml/min), dann 1. und 2. Woche BB, GPT, AP, Kreatinin, dann alle 2 Wochen, ab 3. Monat ggf. 1x pro Monat. Bei stabiler Erkrankung GOT, GPT 1x pro Quartal, Kreatinin 1x alle 6-12 Monate. Nach Infekten, Mundbrennen, Luftnot fragen
Lithium (Quilonum®)	Spiegelbestimmung im Verlauf alle 3 Monate***; Kreatinin 1x pro Jahr; TSH im ersten Jahr alle 6 Monate, danach 1x pro Jahr
Neuroleptika Haloperidol (Haldol®)	2x im Jahr kleines BB, gGT, GPT, Natrium, EKG 1x pro Jahr
Clozapin (Leponex®)	Diff-BB wöchentlich während der ersten 18 Wochen der Therapie und danach mindestens alle 4 Wochen und bis 4 Wochen nach Beendigung der Therapie
Thyreostatika (Thiamazol, Carbimazol)	Vor/bei Therapiebeginn TSH+BB (Patienten über Hinweise auf Agranulozytose informieren: Infekte)

Wirkstoff	Kontrolle
Mesalazin (Salofalk®)	Vor/bei Therapiebeginn und 1x im Quartal kleines BB, gGT, GPT (laut Fachinformation zu Beginn häufiger)
Sulfasalazin	Vor/bei Therapiebeginn 1x im Quartal BB, AP, GPT, Kreatinin (laut Fachinformation: zu Beginn häufiger und auch Urin-Status). Nach Fieber/ZNS-Symptomen und Exanthenen fragen
SSRI (Citalopram/Cipramil®)	Natrium-Kontrolle, EKG (Kontrolle QTc-Zeit)
Antiepileptika	Kreatinin, Natrium 1x pro Jahr; Spiegel-Kontrollen nur in Einstellungsphase und bei häufigen Krampfanfällen. Dann morgendlicher Talspiegel vor Tabletteneinnahme
Carbamazepin	Vor/bei Therapiebeginn und 1x im Quartal kleines BB, Harnstoff, Na, γGT, GPT (laut Fachinformation zunächst wöchentlich)

* Kreatinin i.S.: bei Fieber, Flüssigkeitsverlust oder anderweitigem Verdacht auf Exsikkose häufiger kontrollieren, nach Rekompensation evtl. Dosisanpassungen überprüfen; eGFR = estimated GFR.

** Hinweis zu Amiodaron aus Fachinformation: Infolge der Lungentoxizität besteht das Risiko, schwere entzündliche Lungenerkrankungen (Hypersensitivitätspneumonitis, alveoläre oder interstitielle Pneumonien, Fibrosen, Pleuritis, Bronchiolitis obliterans mit Pneumonie/BOOP) zu entwickeln. Nichtproduktiver Husten und Atemnot sind häufig erste Anzeichen der vorgenannten Lungenveränderungen. Des Weiteren können Gewichtsverlust, Fieber, Schwächegefühl auftreten. Daher sollte vor Behandlungsbeginn ein Röntgen-Thorax sowie ein Lungenfunktionstest durchgeführt werden. Im weiteren Behandlungsverlauf sollen diese Untersuchungen in Abständen von 3 bis 6 Monaten wiederholt werden. Ebenso sollten diese Untersuchungen bei Auftreten von Atembeschwerden (Symptom möglicher lungentoxischer Wirkung) durchgeführt werden. Bei Patienten mit schweren Lungenerkrankungen ist die Lungenfunktion ggf. häufiger zu kontrollieren, da diese Patienten bei Auftreten lungentoxischer Wirkungen eine schlechte Prognose haben.

*** Vorgehen bei Lithiumspiegel: Blutabnahme 12 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme.

Fazit

Die neu erschienene hessische Leitlinie „Multimedikation“ gibt Hausärzten wertvolle Hilfestellungen an die Hand, wie sie die Arzneimitteltherapie insbesondere bei multimorbiden Patienten effektiv überwachen und gestalten können.

Literatur

- [1] Leitliniengruppe Hessen, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Hausärztliche Leitlinie Multimedikation – Empfehlungen zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten. Version 1.00 vom 16.01.2013. http://www.pmvforschungsgruppe.de/content/03_publicationen/03_d_leitlinien.htm (Zugriff am 29.05.2013)
- [2] http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/multimedikation1_tv.pdf (Zugriff am 07.06.2013)
- [3] http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/multimedikation2_tv.pdf (Zugriff am 07.06.2013)
- [4] http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/multimedikation3_tv.pdf (Zugriff am 07.06.2013)
- [5] Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Multidisciplinaire Richtlijn Polyfarmacie bij ouderen 2012. <https://www.nhg.org/themas/artikelen/mdr-polyfarmacie-bij-ouderen> (Zugriff am 29.05.2013)

Therapieoptionen bei aktinischer Keratose

Eine aktinische Keratose ist grundsätzlich behandlungsbedürftig, weil sich daraus ein Plattenepithelkarzinom entwickeln kann. Welche Behandlungsoptionen gibt es? Wie effektiv sind sie? Und sind medikamentöse Lokaltherapien wirtschaftlich und verordnungsfähig?

Die aktinische Keratose (AK), an der etwa 1,7 Millionen Deutsche erkrankt sind [1], beruht auf einer abnormen Vermehrung von Keratinozyten, die durch chronische Sonnenexposition verursacht ist. Sie gilt nach heutigem Kenntnisstand als Frühstadium (Carcinoma in situ) des Plattenepithelkarzinoms [2, 3]. Etwa 10 Prozent der Läsio-

nen gehen innerhalb von zwei bis drei Jahren [21] in ein invasives Karzinom über [2], weshalb eine Behandlung grundsätzlich für jeden Patienten zu erwägen ist. Aufgrund der exponierten Lokalisation können auch kosmetische Aspekte in der Wahl der Therapieform eine Rolle spielen.

In einem aktuellen Cochrane-Review wurden 83 RCTs (randomisierte kontrollierte klinische Studien) mit insgesamt 10.036 AK-Patienten in Bezug auf 24 Behandlungsvarianten analysiert [4]. Eine Einteilung der häufiger eingesetzten Behandlungsoptionen [5, 6] ist in folgender Tabelle wiedergegeben.

Tabelle 1: Therapieoptionen bei aktinischer Keratose nach aktueller S1-Leitlinie [5]

Topische Behandlung (Flächentherapie)		
Salben/Gele	Zulassung/Zertifizierung	GKV-Leistung
Diclofenac 3% (in 2,5%-Hyaluronsäure-Gel) (Solaraze® 3% Gel)	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Ja
5-Fluorouracil 5% (Efudix® Creme), 5-Fluorouracil 0,5% in Kombination mit Salicylsäure 10% (Actikerall® Lösung)	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Ja
Imiquimod (Aldara® 5% Creme Sachets, Zyclara® 3,75% Creme Sachets)	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Ja
Ingenolmebutat 150 µg/g oder 500 µg/g (Picato® Gel)	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Ja
Sonnenschutzmittel wie Daylong actinica® Lotion	Medizinprodukt	Nein
Photodynamische Therapie		
Salben/Gele	Zulassung/Zertifizierung	GKV-Leistung
5-Aminolävulinsäure (Ameluz®)	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Tageslichtbestrahlung: Ja Rotlichtbestrahlung: Keine vertragsärztliche Leistung nach EBM, deshalb Privatverordnung mit der Option der Kostenerstattung
Methyl-5-Aminolävulinsäure (Metvix®)	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Tageslichtbestrahlung: Ja Rotlichtbestrahlung: Keine vertragsärztliche Leistung nach EBM, deshalb Privatverordnung mit der Option der Kostenerstattung
Methyl-5-Aminolävulinsäure (Luxerm®)	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Tageslichtbestrahlung: Ja

Tabelle 1: Therapieoptionen bei aktinischer Keratose nach aktueller S1-Leitlinie [5]

Ablative Verfahren		
Salben/Gele	Zulassung/Zertifizierung	GKV-Leistung
Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff		Bestandteil der Grund- oder Versichertenpauschale
Operative Entfernung (Shave-Exzision, Kürettage)		Bei fehlender Eröffnung bzw. Durchdringung der Dermis Bestandteil der Grund- oder Versichertenpauschale. Bei Abtragung bis zur Subkutis GOP 02300 ff., bei >4cm ² Gegenstand nach Anhang 2 zum EBM (GOP 31101 ff. ggf. inkl. plastischer Maßnahmen)
Andere Behandlungsverfahren (überwiegend zweite Wahl [5])		
Salben/Gele	Zulassung/Zertifizierung	GKV-Leistung
Systemische oder topische Retinoide	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Ja
Dermabrasio		Bestandteil der Grund- oder Versichertenpauschale
Chemisches Peeling (Trichloressigsäure)	Nur als Rezeptur erhältlich	Bestandteil der Grund- oder Versichertenpauschale
Lasertherapie (CO ₂ - oder Erbium-YAG; sogenanntes Resurfacing)		Bei dieser Indikation ist Laser (insbesondere Resurfacing) keine vertragsärztliche Leistung

➔ Bei Fragen zur Abrechnung wenden Sie sich bitte an die Abrechnungsberatung der KVBW: 0711 7875-3397 abrechnungsberatung@kvbawue.de.

Die im Cochrane-Review untersuchte Studienlage stellt sich inhomogen dar, da Wirksamkeit und Sicherheit jeweils anhand unterschiedlicher Parameter bewertet wurden. Dennoch kommen die Autoren zu dem Schluss, dass zur AK-Behandlung mehrere gute Therapieoptionen (Kryotherapie, Diclofenac, 5-Fluorouracil, Imiquimod, Ingenolmebutat, photodynamische Therapie, Lasertherapie und Peeling) mit vergleichbarer Effektivität zur Verfügung stehen [4]. Es finden sich keine Daten, inwieweit die Behandlung der aktinischen Keratose zu einer Verminderung der Karzinominzidenz beiträgt [4].

Hautirritationen traten insbesondere unter Diclofenac (siehe Abschnitt „Diclofenac + Hyaluronsäure“) und 5-Fluorouracil auf [4]. Das kosmetische Ergebnis der Behandlung war nach Imiquimod-Behandlung oder photodynamischer Therapie besser als nach Kryotherapie oder 5-FU-Behandlung [4].

Da direkt vergleichende Studien bislang nicht vorliegen, hat ein Teil des Autorenteam die acht gebräuchlichsten Behandlungsmethoden herausgegriffen und deren Effektivität im Vergleich zueinander in einer Netzwerk-Metaanalyse untersucht. Dieses „Follow-up on a Cochrane Review“ ergab folgendes Ranking: 5-FU > ALA-PDT ~ IMI ~ IMB ~ MAL-PDT > CRYO > DCF/AH > Placebo [7] (Abkürzungen siehe Infobox „Therapieoptionen im „Follow-up“-Review“). Die Effektivität der einzelnen Interventionen war von der Lokalisation der Läsionen unabhängig – mit der Ausnahme von Ingenolmebutat [7], was sich in der unterschiedlichen Dosisstärke je nach Anwendungsort widerspiegelt (siehe Abschnitt „Ingenolmebutat“).

Therapieoptionen im „Follow-up“-Review

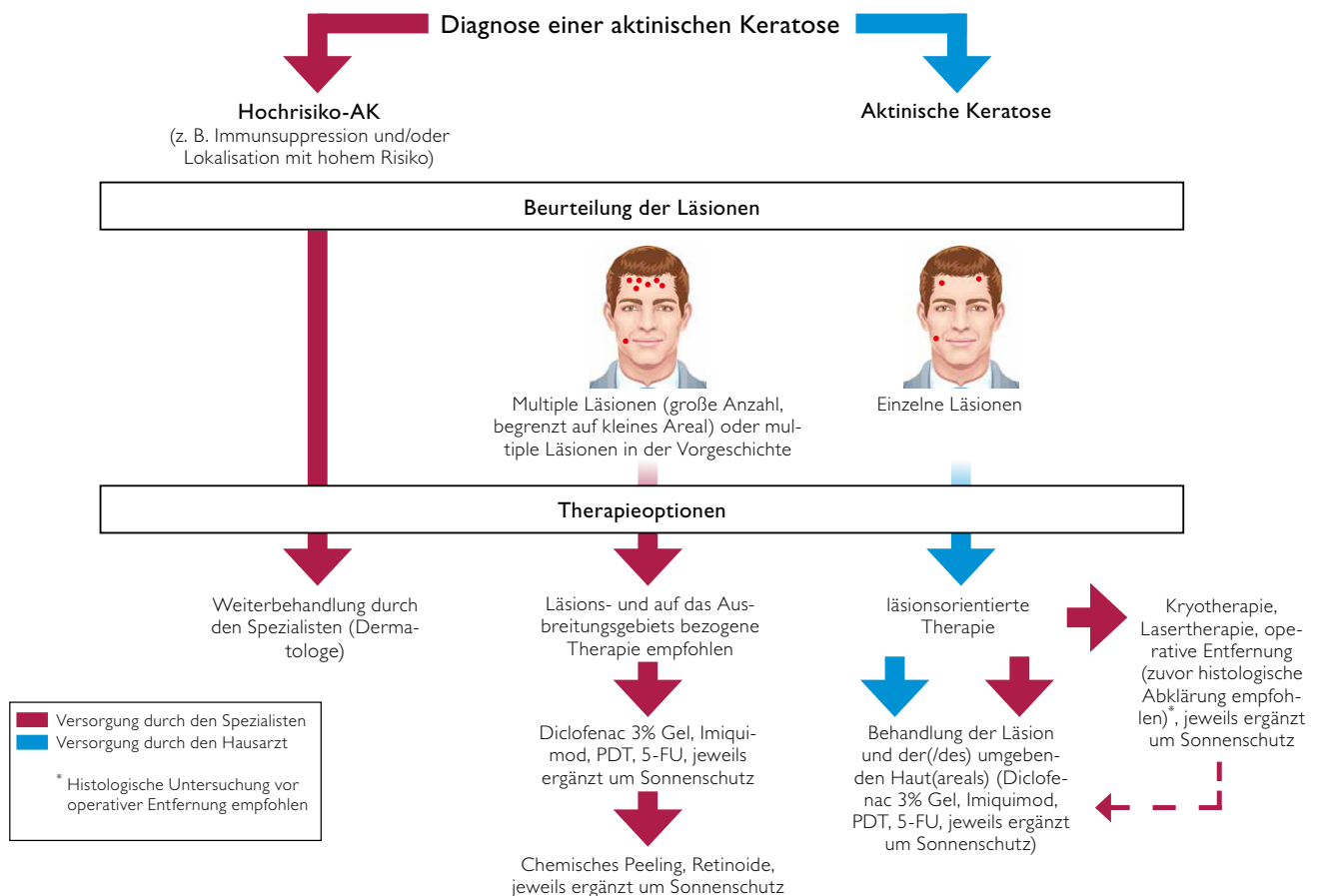
Folgende Therapieoptionen zur AK-Behandlung wurden im „Follow-up“-Review (Netzwerk-Metaanalyse) von 2013 [7] miteinander verglichen:

- CRYO: Kryotherapie
- 5-FU: 0,5% oder 5,0% 5-Fluorouracil
- DCF/HA: 3% Diclofenac in 2,5% Hyaluronsäure
- IMB: 0,015%-0,05% Ingenolmebutat
- IMI: 5% Imiquimod
- ALA-PDT: photodynamische Therapie mit 5-Aminolävulinsäure
- MAL-PDT: photodynamische Therapie mit Methyl-5-Aminolävulinsäure
- Placebo/Vehikel

Grundsätzlich gilt, dass auf Metaanalysen beruhende Wirksamkeitsvergleiche direkte Vergleichsstudien nicht ersetzen können. Daher sind Wirkstärken, die auf Metaanalyse-Basis errechnet sind, nicht ausreichend belastbar und somit nicht relevant für eine Priorisierung der Therapieentscheidung, sondern die zweckmäßige Therapie muss jeweils anhand individueller Aspekte (Verteilungsmuster der AK-Läsionen, Nebenwirkungsprofil, kosmetische Anforderungen) sowie anhand von Kostengesichtspunkten festgelegt werden.

Behandlungsalgorithmus

Die Autoren der aktuellen S1-Leitlinie zur AK-Therapie [5] schlagen folgenden Behandlungsalgorithmus [20] vor.



Bezüglich der Verordnungsfähigkeit zulasten der GKV wird Solaraze® 3% Gel von den genannten medikamentösen Therapieoptionen am häufigsten in unserer Beratung angefragt. Ein weiteres, neues Arzneimittel zur Behandlung der aktinischen Keratose ist Picato® Gel.

Diclofenac + Hyaluronsäure (Solaraze® 3% Gel)

Das ausschließlich zur AK-Behandlung zugelassene Externum ist seit 2001 auf dem Markt, jedoch sind zugrundeliegende Wirkmechanismen (antiinflammatorisch, antiangiogenetisch, antiproliferativ und proapoptotisch) dieses 3%igen Diclofenac-Gels erst seit Kurzem bekannt [8]. (Zum Vergleich: Diclofenac-haltige Zubereitungen mit Zulassung bei Arthrose oder Sportverletzungen sind ungefähr 1%ig). Ob der Inhaltsstoff Hyaluronsäure (2,5%) zu einer verbesserten Wirkung beiträgt, ist bislang unklar [9, 10].

Die Kosten für eine 50-g-Tube liegen bei 72,45 Euro (Generika existieren nicht). Die Anwendungsdauer beträgt normalerweise 60 bis 90 Tage. Je nach Größe der Läsion können eine oder auch mehrere Tuben für die Behandlung erforderlich sein [11].

In den zulassungsrelevanten Studien führte Diclofenac plus Hyaluronsäure bei 29 bis 47 Prozent der Patienten zu einer vollständigen Rückbildung der Läsionen (zum Vergleich: Rückbildung unter Vehikel 17 bis 19 Prozent) [12, 13]. Es fehlen jedoch Langzeitdaten, um den Nutzen hinreichend definieren zu können [14].

Unverträglichkeitsreaktionen der Haut (insbesondere Juckreiz und Hautausschlag) sind mit 30 bis 80 Prozent sehr häufig [9].

Ingenolmebutat (Picato® Gel)

Ingenolmebutat, das aus dem Saft von Wolfsmilchgewächsen (Euphorbien) gewonnen wird, ist in Deutschland seit November 2012 als Picato® Gel zur AK-Behandlung zugelassen und in zwei Dosisstärken (150 und 500 µg/g) erhältlich [15]. Die Kosten für die jeweilige Gel-Pipette liegen bei 139,75 beziehungsweise 159,85 Euro [11]. Vorteilhaft für den Patienten ist, dass die Therapie nur zwei Tage (500 µg/g, Anwendung an Stamm und Extremitäten) oder drei Tage (150 µg/g, Anwendung an Gesicht und Kopfhaut) dauert.

Ingenolmebutat wirkt vermutlich zytotoxisch und führt zu einer Entzündungsreaktion mit Infiltration durch immunkompetente Zellen [15]. Den Zulassungsstudien zufolge führte Ingenolmebutat in 27,8 bis 47,2 Prozent der Patienten zu einer vollständigen Rückbildung der Läsionen (zum Vergleich: Rückbildung unter Vehikel: 2,2 bis 4,9 Prozent) [15].

Es ist nicht untersucht, ob Ingenolmebutat im Vergleich zu anderen topischen Behandlungsoptionen zu einem höheren Rückgang und seltenerem Wiederauftreten von AK-Läsionen führt. Es ist ebenfalls unbekannt, ob mehrere Therapiezyklen mit einem höheren Behandlungserfolg einhergehen [16]. Auf die stark flächigen Hautentzündungen, die in 10-30 Prozent der Fälle auftreten, sollte der Patient aber unbedingt vorher hingewiesen werden. Diese Hautreaktionen erreichen ihre maximale Intensität bis zu einer Woche nach Behandlungsabschluss [15].

Relevante Neben- und Wechselwirkungen sowie Anwendungs- und Warnhinweise sind in einer im April 2013 erschienenen Information der AkdÄ aufgeführt. Die Verträglichkeit der topischen Anwendung über einen kurzen Zeitraum wird als gut beschrieben [16].

Da der Hersteller keine Daten zu einem direkten Vergleich mit der vom G-BA vorgegebenen Standardtherapie mit Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel vorgelegt, sondern lediglich einen indirekten Vergleich angestellt hat, sehen sowohl IQWiG als auch G-BA derzeit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Ingenolmebutat [17, 18].

Verordnungsfähigkeit zulasten der GKV

Sowohl Solaraze[®] als auch Picato[®] Gel sind formal zulasten der GKV für den bestimmungsgemäßen Gebrauch

verordnungsfähig. Jedoch sollten aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots etablierte interventionelle Verfahren (wie Kryotherapie, Kürettage) patientenindividuell in Erwägung gezogen werden [19].

Fazit

- Zur Behandlung der aktinischen Keratose stehen verschiedene medikamentöse und interventionelle Therapieoptionen zur Verfügung, die in aktuellen Reviews hinsichtlich ihrer Effektivität beurteilt wurden, wenngleich die Analysen nicht auf direkt-vergleichenden Studien beruhen.
- Externes Diclofenac (Solaraze[®] 3% Gel) ist formal zur Behandlung der aktinischen Keratose zulasten der GKV verordnungsfähig. Jedoch sollten nach medizinischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkten möglicherweise geeignete Therapieoptionen (zum Beispiel Kryotherapie, Kürettage) patientenindividuell in Erwägung gezogen werden.
- Für Ingenolmebutat (Picato[®] Gel) gelten die gleichen Überlegungen. IQWiG und G-BA sehen für dieses neue Arzneimittel derzeit keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Literatur

- [1] Schaefer I et al. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany – analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 Jan 24. doi: 10.1111/jdv.12102
- [2] Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 23-4
- [3] Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J* 2000; 93: 650-5
- [4] Gupta AK et al. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004415. doi: 10.1002/14651858.CD004415.pub2
- [5] Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X (Stand: 12/2011). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/III/013-041.html> (Zugriff am 22.05.2013)
- [6] Bruhn C. Hautkrebs früh behandeln! Therapieoptionen bei aktinischer Keratose im Vergleich. *Deutsche Apotheker-Zeitung* 2013; 153(9): 35-6
- [7] Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome "participant complete clearance" in non-immunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol* 2013 Mar 29. doi: 10.1111/bjd.12343
- [8] Maltusch A et al. Modes of action of diclofenac 3%/hyaluronic acid 2.5% in the treatment of actinic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9:1011-7
- [9] Topisches Diclofenac bei aktinischer Keratose. *arznei-telegramm* 2001; 32(5): 80
- [10] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (Zugriff am 17.05.2013)
- [11] Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2013)
- [12] Peters DC, Foster RH. Diclofenac/hyaluronic acid. *Drugs Aging* 1999; 14: 313-9; discussion: 320-1
- [13] McEwan LE, Smith JG. Topical diclofenac/hyaluronic acid gel in the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol* 1997; 38: 187-9
- [14] de Berker D et al. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007; 156: 222-30; erratum: *Br J Dermatol* 2008; 158: 873
- [15] www.fachinfo.de (Zugriff am 17.05.2013)
- [16] AkdÄ. Neue Arzneimittel – Picato[®] (Ingenolmebutat). <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv-INN/201306-Picato.pdf> (Zugriff am 17.05.2013)
- [17] IQWiG. Ingenolmebutat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Kurzfassung vom 11.04.2013). https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_04_ingenolmebutat_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3350.html (Zugriff am 17.05.2013)
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ingenolmebutat. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/58/> (Zugriff am 28.05.2013)
- [19] Diclofenac, extern. AKB Arzneimittelkursbuch 2010/11. 16. Ausgabe, A.V.I. Arzneimittel-Verlags-GmbH Berlin
- [20] Stockfleth E et al. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 651-9
- [21] Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007; 33: 1099-101

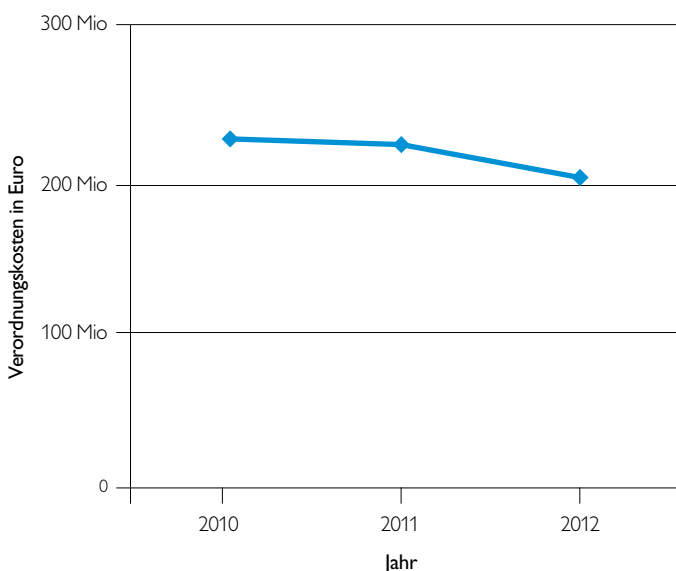
ACE-Hemmer & Co.: Wie ist der Behandlungsalltag?

Die Entdeckung des Giftes der Jararaca-Lanzenotter als Hemmstoff des Angiotensin Converting Enzymes im Jahre 1970 führte elf Jahre später zur Einführung des ersten ACE-Hemmers (Captopril). Damit war der Grundstein für die Entwicklung weiterer Wirkstoffe und Wirkstoffklassen gelegt, die auf das Renin-Angiotensin-System (RAS) einwirken.

Erfolgreiche Endpunktstudien der ACE-Hemmer führten dazu, dass sie sich als Standardtherapien bei Herzinsuffizienz, Bluthochdruck und Proteinurie etablierten. Ihre große Beliebtheit zeigt sich in folgender Zahl: Unabhängig von der Diagnose erhalten rund 25 Prozent der Patienten, die ein Mittel mit Wirkung auf das RAS, ein Diuretikum, einen Betablocker, einen Calciumblocker oder ein antiadrenerges Mittel (Alphablocker) erhalten, entweder einen ACE-Hemmer oder ein Sartan.

Gleichzeitig ist aus den baden-württembergischen Verordnungsdaten zu erkennen, dass sich, trotz leicht steigender Patienten- und Packungszahlen (+4%), die Gesamtausgaben des Segmentes der ACE-Hemmer und Sartane sowie des Renininhibitors Aliskiren in den letzten drei Jahren um circa zehn Prozent rückläufig entwickelt haben.

Grafik: Entwicklung der Verordnungskosten ACE-Hemmer, Sartane und Aliskiren



Ein wesentlicher Grund hierfür liegt in der Preisreduktion der Präparate. Bei gleichbleibenden durchschnittlichen Packungskosten bei den ACE-Hemmern (und Kombinationen) ist durch Wegfall des Patentschutzes einzelner Wirkstoffe aus dem Segment der Sartane der durchschnittliche Packungspreis allein im letzten Jahr um circa 30 Prozent gefallen. Dass bereits im vierten Quartal 2012 rund 55 Prozent der verordneten Sartane Generika waren, ist erfreulich und zeigt die Motivation der Ärzte, wirtschaftlich zu verordnen. Ungeachtet dessen ist der durchschnittliche Packungspreis von Sartan-Generika immer noch ungefähr doppelt so hoch wie der eines ACE-Hemmer-Generikums.

Ferner ist bei der Analyse der Zahlen aus 4/2011 im Vergleich zu 4/2012 zu beobachten, dass immer mehr Patienten mit Sartanen versorgt werden (+6%) und immer weniger mit ACE-Hemmern (-3%). In Anbetracht der Studienlage ist dies nur in Teilen nachvollziehbar.

Doppelte RAS-Hemmung

Aufgrund der guten Datenlage der Monotherapie mit ACE-Hemmern wurde propagiert, dass eine doppelte RAS-Hemmung zu weiteren Verbesserungen der Endpunkte führen würde. Dies konnte allerdings in Studien so nicht belegt werden.

Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz wurde lediglich die Hospitalisationsrate reduziert, jedoch – im Vergleich zur alleinigen Gabe von ACE-Hemmern – keine weitere Reduktion der Mortalitätsrate beobachtet [2]. Dagegen ist das Risiko einer Hyperkaliämie sowie das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion doppelt so hoch ist wie bei einer einfachen Blockade des RAS [1, 2]. Trotzdem erhalten derzeit 17.979 Patienten in Baden-Württemberg eine Kombinationstherapie.

§ Schwarzes Dreieck schafft mehr Sicherheit

Fixkombinationen

In neuerer Zeit kamen vermehrt Fixkombinationen mit drei Wirkstoffen auf den Markt: meist Kombinationen aus Sartan, Diuretikum und Calciumblocker. Klassisch ist die Kombination aus ACE-Hemmer/Sartan mit einem Thiaziddiuretikum. Die Gabe einer Kombination kann in vielen Fällen die Compliance der Patienten erhöhen, jedoch fehlt gleichzeitig die Möglichkeit einer genauen DosisEinstellung der einzelnen Wirkstoffe. Zusätzlich besteht beim Umstellen auf die Monotherapie die Gefahr einer Überdosierung wenn eventuell noch vorhandene Kombipräparate eingenommen werden.

Deshalb sollte die Grundvoraussetzung für die Gabe einer Fixkombination sein, dass der Patient bereits auf die jeweiligen Wirkstoffdosen eingestellt war – die Fachinformationen empfehlen eine Dosisfindung mit der freien Kombination. Leitlinien erklären jedoch, dass bei Vorliegen eines erhöhten kardiovaskulären Risikos und einer Hypertonie Grad 2 und 3 auch eine primäre Kombinationstherapie sinnvoll ist [3]. Einer Analyse der KVBW zufolge werden in Baden-Württemberg über ein Drittel der Patienten, die eine Primärtherapie mit ACE-Hemmer oder Sartan benötigen, mit einer Diuretikakombination behandelt.

Literatur

- [1] McAlister F et al. The safety of combining angiotensin-converting-enzyme inhibitors with angiotensin-receptor blockers in elderly patients: a population-based longitudinal analysis. CMAJ 2011. DOI:10.1503
- [2] Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2013; 346: f360.
- [3] Deutsche Hochdruckliga e.V. – Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie – Stand Juni 2008

Ein umgedrehtes schwarzes Dreieck soll ab September 2013 auf den Packungsbeilagen und Fachinformationen bestimmter Arzneimittel für mehr Sicherheit sorgen. Nach Angaben der Europäischen Kommission soll mit diesem Symbol das Sicherheitsprofil von Arzneimitteln besser überwacht werden.

Folgender Arzneimittel und biologische Produkte fallen unter diese neue Bestimmung:

- Arzneimittel mit neuem Wirkstoff sowie biologische Arzneimittel wie Impfstoffe und aus Plasma gewonnene Arzneimittel, die seit dem 1. Januar 2011 zugelassen sind,
- Arzneimittel, für die nach der Zulassung weitere Daten erforderlich sind oder deren Zulassung bestimmten Bedingungen oder Beschränkungen in Bezug auf ihre sichere und wirksame Anwendung unterliegt.

Anhand des Symbols sollen Patienten sowie Ärzte und Apotheker schnell erkennen können, ob das Arzneimittel einer zusätzlichen Überwachung unterliegt. Patienten, Ärzte und Apotheker werden in einem Begleittext aufgefordert, unerwartete Nebenwirkungen über die nationalen Meldesysteme mitzuteilen.

Hintergrund

Eine Überprüfung der Pharmakovigilanz-Vorschriften der Europäischen Union führte zu dem Ergebnis, die Überwachung der Arzneimittelsicherheit zu rationalisieren und die Patientensicherheit unter anderem durch Bewertung der Nebenwirkungen von Arzneimitteln zu verbessern. Dazu soll eine 14-tägliche systematische Auswertung der Nebenwirkungsberichte durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und die nationalen Zulassungsbehörden erfolgen. Daneben können zusätzliche Sicherheitsstudien nach der Zulassung, post-authorisation safety studies, PASS, durchgeführt werden. Das schwarze Dreieck soll insbesondere für Patienten leicht erkennbar sein und somit diese vermehrt in die Meldung von Nebenwirkungen eines Arzneimittels mit einbeziehen.

Eine erste Liste der Medikamente unter zusätzlicher Überwachung hat die EMA Ende April 2013 veröffentlicht.

www.ema.europa.eu/ema » regulatory » human medicines » Pharmacovigilance » List of medicines under additional monitoring



➔ Falls Sie selber Meldungen von Verdachtsfällen weiterleiten möchten, finden Sie auf der Internetseite der AkdÄ einen Berichtsbogen, der auch in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt ist. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, Verdachtsfälle an die AkdÄ direkt online zu melden.

Literatur

- Pharmakovigilanz transparent, BfArM, Ausgabe 1/März 2013
- Der Arzneimittelbrief 2013, 47, 24
- Deutsche Apotheker Zeitung online, 08.03.2013
- Deutsche Apotheker Zeitung, Jg. 153 Nr. 18, S.26
- Pharmazeutische Zeitung online 11/2013
- AkdÄ newsletter 23.04.2013
- AkdÄ Drug safety mail 25-2013

UAW-Datenbank des BfArM öffentlich

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, hat seit April 2013 die Datenbank zu Verdachtsmeldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) für alle Interessierten öffentlich zugänglich gemacht. Die UAW-Datenbank enthält alle Verdachtsfälle, die seit 1995 von pharmazeutischen Herstellern, den Arzneimittelkommissionen der Ärzte und Apotheker (AkdÄ) sowie Ärzten und Patienten gemeldet worden sind. Verdachtsfälle können unerwünschte Ereignisse beim Patienten sein, die eventuell, aber nicht unbedingt ursächlich im Zusammenhang mit der Einnahme eines Arzneimittels stehen. Die Transparenz der unerwünschten Wirkungen soll durch die Datenbank auch für Patienten erhöht werden. Das BfArM weist jedoch darauf hin, dass die individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung eines Arzneimittels für einen Patienten nur im Gespräch mit dem behandelnden Arzt getroffen werden kann. Die Datenbank kann unter dem Link <http://nebenwirkung.bfarm.de> aufgerufen werden.

§ Nutzenbewertung von Arzneimitteln ! mit neuen Wirkstoffen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) entscheidet auf Grundlage eines vom Hersteller einzureichenden Dossiers, ob und welchen Zusatznutzen ein neues Arzneimittel hat.

Seit Anfang dieses Jahres hat der G-BA eine frühe Nutzenbewertung für folgende Wirkstoffe vorgenommen. Die Beschlüsse treten mit Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Apixaban, Eliquis[®], in der Indikation zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter \geq 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II).

Es existiert ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Vitamin-K-Antagonisten. (Beschluss des G-BA vom 20. Juni 2013 und in Kraft getreten am 20. Juni 2013)

Saxagliptin in Kombination mit Metformin, Komboglyze[®], ist zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Patienten, die mit Metformin allein unzureichend kontrolliert sind, sowie in Kombination mit Insulin bei Patienten, wenn Insulin und Metformin alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, zugelassen.

Es gibt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Verhältnis zur Vergleichstherapie mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin für die Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten, die mit der maximal verträglichen

Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind. Der Zusatznutzen für die Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin im Vergleich zu Metformin und Humaninsulin ist dagegen nicht belegt [1].

Zum 1. April 2013 wurde das Anwendungsgebiet erweitert: Saxagliptin/Metformin ist nun auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, das heißt als orale Dreifachkombination, zugelassen. Das Nutzenbewertungsverfahren hierzu endet im September 2013.

Saxagliptin, Onglyza[®], ist als Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Das Nutzenbewertungsverfahren hierzu endet ebenfalls im September 2013.

Perampanel, Fycompa[®], ist als Zusatztherapie für fokale Anfälle mit und ohne Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie ab zwölf Jahren zugelassen. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Der Zusatznutzen von Perampanel im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist allerdings nicht belegt [2].

Kurz vor Drucklegung dieses Heftes erreichte uns die Information, dass der japanische Hersteller Eisai das Präparat Fycompa[®] aufgrund der negativen Bewertung in Deutschland vom Markt nehmen wird und eine neue Nutzenbewertung anstrebt [3, 4].

Dapagliflozin, Forxiga[®]

Über das Ergebnis dieser frühen Nutzenbewertung informieren wir im folgenden Beitrag in diesem Heft.

Nutzenbewertung

Der G-BA entscheidet über einen Zusatznutzen in vier Gradstufen (erheblicher Zusatznutzen, beträchtlicher Zusatznutzen, geringer Zusatznutzen, nicht quantifizierbarer Zusatznutzen). Existiert ein Zusatznutzen, kommt es zu Verhandlungen zwischen den Krankenkassen und dem Hersteller um die Höhe des Erstattungsbetrags. Diese sollen innerhalb von sechs Monaten abgeschlossen sein. Falls keine Einigung zustande kommt, wird eine Schiedsstelle den Erstattungsbetrag festlegen. Stellt der G-BA keinen Zusatznutzen fest, wird das Medikament in eine Festbetragsgruppe eingegliedert oder der Erstattungsbetrag auf der Basis vergleichbarer Therapien festgelegt.

Wichtig für Vertragsärzte: Die endgültige Nutzenbewertung sollte unmittelbare Auswirkungen auf die individuelle Verordnungsentscheidung haben. Denn die Krankenkassen haben deutlich gemacht, dass die Verordnung eines Arzneimittels ohne Zusatznutzen, dessen Preis über dem vergleichbarer Medikamente liegt, als unwirtschaftlich angesehen wird und zu Regressforderungen führen kann. Auch Medikamente mit geringem oder unbestimmbarem Zusatznutzen könnten bei hohem Preis gegenüber der Vergleichstherapie als unwirtschaftlich gelten. Nach Festsetzung eines Erstattungsbetrages sind diese Arzneimittel beim Einsatz in einer Indikation mit belegtem Zusatznutzen in Prüfverfahren jedoch als wirtschaftlich anzusehen.

Fazit

Die Verordnung neuer Medikamente sollte bis zur endgültigen Nutzenbewertung äußerst zurückhaltend erfolgen. Dies entspricht den Grundzügen einer rationalen Pharmakotherapie.

Sämtliche Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses zur frühen Nutzenbewertung können Sie über unsere Homepage einsehen: www.kvbawue.de » Praxisalltag » Verordnungsmanagement » Arzneimittel » Frühe Nutzenbewertung

Literatur

- [1] BAnz. AT vom 05.06.2013 B2
- [2] BAnz. AT vom 26.03.2013 B4
- [3] Ärzte Zeitung online, 26.06.2013 http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/arsneittelpolitik/nutzenbewertung/article/841593/reaktion-gba-entscheidung-eisai-nimmt-fycompa-markt.html
- [4] Arzneimittel AKTUELL Nr. 26-27/13

! Dapagliflozin (Forxiga®):

§ Neues Therapieprinzip bei Typ-2-Diabetes

Dapagliflozin ist ein neues Antidiabetikum zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes. Seit 15. Dezember 2012 ist das Präparat in Deutschland verfügbar. In den USA ist das Mittel bislang nicht auf dem Markt [3]. Folgender Überblick zum neuen Medikament wurde in Abstimmung mit den Landesverbänden der Krankenkassen und dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) erstellt.

Zugelassene Indikationen

Dapagliflozin ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Typ-2-Diabetikern zur Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Außerdem zur Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Insulin, wenn die Senkung des Blutzuckerspiegels zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend ist [1].

Dosis

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich sowohl als Monotherapie als auch als Add-on-Therapie. Die Einnahme kann zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen. Die Tabletten müssen als Ganzes eingenommen werden [1].

Bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder leichter bis moderater Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen [1].

Im Allgemeinen wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters (≥ 65 Jahre) empfohlen. Aufgrund der begrenzten Therapieerfahrung sollte jedoch der Beginn der Behandlung mit Dapagliflozin nicht nach dem 75. Lebensjahr erfolgen [1].

Wirkungsweise

Dapagliflozin ist ein hoch potenter, selektiver und reversibler Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2) und damit eine Substanz mit völlig neuem antidiabetischem Wirkprinzip. SGLT-2 ist als Haupttransporter für die Reabsorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Kreislauf verantwortlich.

Dapagliflozin verringert sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Plasma-Glucosespiegel, indem es durch die Hemmung der renalen Glucose-Reabsorption zu einer vermehrten Glucose-Ausscheidung mit dem Urin führt. Dieser glucosurische Effekt setzt nach der ersten Dosis ein, hält über das 24-stündige Dosisintervall an und wird für die Dauer der Behandlung aufrechterhalten. Die renal eliminierte Glucosemenge hängt von der Blutglucosekonzentration und der glomerulären Filtrationsrate ab.

Durch die erhöhte Glucoseausscheidung (pro Tag 70 g [2]) kommt es zu einem Kalorienverlust (etwa 280 kcal/Tag [2]) und einer Gewichtsabnahme. Zusätzlich kommt es zu einer leichten Diurese (Erhöhung der Harnmenge um 375 ml/Tag [3]) und einer vorübergehenden Natriurese. Der blutzuckersenkende Effekt von Dapagliflozin beschränkt sich auf die Wirkung in den Nieren und ist nicht von der Insulinsekretion und -wirkung abhängig. Auch behindert Dapagliflozin nicht die physiologische endogene Glucoseproduktion als Reaktion auf eine Hypoglykämie [2].

Klinische Studien

Die Zulassung beruht auf elf doppelblinden Phase-III-Studien bei Typ-2-Diabetes mit weltweit insgesamt 5.693 im Mittel 56 Jahre alten Patienten. Primärer Endpunkt in neun placebokontrollierten Studien ist das HbA1c nach 24 Wochen, in einer verumkontrollierten Studie nach 52 Wochen. In einer weiteren placebokontrollierten Studie wurde die Wirkung von Dapagliflozin auf das Körpergewicht in 24 Wochen geprüft.

In zwei placebokontrollierten Studien wurde Dapagliflozin als Monotherapie verwendet, in sechs Studien als Zusatz zu Metformin, Sulfonylharnstoff, Glitazon oder Insulin, in drei Studien sowohl als auch.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, signifikanter Lebererkrankung oder schwerer kardiovaskulärer Erkrankung einschließlich Herzinsuffizienz NYHA III und IV waren ausgeschlossen. Die Patienten mussten zudem Kalziumspiegel im Normbereich aufweisen [4].

In den Hauptstudien senkte Dapagliflozin 10 mg/d den HbA1c-Wert im Vergleich zu Placebo um 0,54 % bis 0,68 % [3]. Damit erreichte ein höherer Anteil der mit Dapagliflozin behandelten Patienten den HbA1c-Zielwert von unter 7 % [2]. Im Verumvergleich war Dapagliflozin dem Sulfonylharnstoff Glipizid (außer Handel: Glibinase) nicht unterlegen. In Kombination mit Metformin führte Dapagliflozin zu einer Senkung des HbA1c-Wertes um 0,8% [2] über einen Zeitraum von zwei Jahren.

Bei mäßiger Niereninsuffizienz hatte Dapagliflozin in einer eigens mit dieser Patientengruppe durchgeführten Studie keinen signifikanten Effekt [4].

Das Mittel senkt das Körpergewicht in 24 Wochen durchschnittlich um 1 bis 2 kg [3] und den systolischen Blutdruck um 4,4 mmHg [1].

Nebenwirkungen

Sehr häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/10$):

- **Hypoglykämien:** Das Hypoglykämierisiko war in den klinischen Studien unter der Monotherapie mit Dapagliflozin relativ gering und lag auf Placeboniveau [1, 4]. Wenn es hingegen zusätzlich zu einer Behandlung mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen eingesetzt wurde, führte Dapagliflozin zu höheren Hypoglykämie-Raten als Placebo. (Dapagliflozin 10 mg plus Glimperid 6 % gegenüber 2,2 % unter Placebo plus Glimperid, Dapagliflozin 10 mg plus Insulin 40,3% gegenüber 34 % unter Placebo plus Insulin [1])

Häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$):

- **Infektionen des Genitalbereichs:** Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen (bei 4,8 % der mit Dapagliflozin gegenüber 0,9% der mit Placebo Behandelten [1])
- **Polyurie, Dysurie und Harnwegsinfektionen** sind auf den Wirkungsmechanismus der Glucosurie und der verstärkten Diurese zurückzuführen (bei 4,3 % der mit Dapagliflozin gegenüber 3,7 % der mit Placebo Behandelten [1])
- Rückenschmerzen
- Dyslipidämie, erhöhter Hämatokrit

Gelegentliche Nebenwirkungen ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$):

- Volumenmangel einschließlich Blutdruckabfall, Durst (bei 0,8 % der mit Dapagliflozin gegenüber 0,4 % der mit Placebo Behandelten [1]), besonders bei Komedikation mit Schleifendiuretika und bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz und Patienten über 65 Jahren
- Verstopfung
- Hyperhidrose
- Nykturie
- Erhöhtes Kreatinin und erhöhter Harnstoff im Blut [1], besonders bei Komedikation mit Schleifendiuretika und bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz und Patienten über 65 Jahren.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Begleituntersuchungen zur Therapie mit Dapagliflozin

- Die Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig. Bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung ist sie reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus. Daher wird vor der Therapie mit Dapagliflozin und danach regelmäßig eine Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen. Dies ist vor allem vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln notwendig, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen können. Wenn die Nierenfunktion zu stark abfällt, sollte die Behandlung mit Dapagliflozin abgebrochen werden [2]. Bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) wird die Anwendung von Dapagliflozin nicht empfohlen [1].

- Dapagliflozin steigert die Diurese, verbunden mit einer mäßigen Abnahme des Blutdrucks, die bei Patienten mit sehr hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein kann. Dapagliflozin wird nicht zur Anwendung bei Patienten empfohlen, die Schleifendiuretika erhalten oder einen Volumenmangel haben, z. B. aufgrund einer akuten Erkrankung (wie einer Erkrankung des Magen-Darm-Trakts). Mit Vorsicht sollte Dapagliflozin bei Patienten eingesetzt werden, für die ein Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte oder die ein erhöhtes Risiko für einen Volumenmangel haben [2].
- Die Glucoseausscheidung mit dem Harn ist mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen verbunden. Daher sollte ein zeitweiliges Absetzen von Dapagliflozin während der Behandlung einer Pyelonephritis oder Urosepsis in Betracht gezogen werden [2].
- Im Studienprogramm wurde ein erhöhtes relatives Risiko für einige Tumorarten (Blasen-, Brust- und Prostatakarzinom) festgestellt. Wegen des potenziell erhöhten Blasenkrebsrisikos wird eine Komedikation mit dem hier ebenfalls riskanten Pioglitazon (Actos®) nicht empfohlen [1].
- Die Krebserkrankungen gehören ebenso wie schwere Harnwegsinfektionen, klinische Konsequenzen des Hämatokritanstiegs, kardiovaskuläre Ereignisse, akutes Nierenversagen, Knochenbrüche und Leberschäden zu

den offenen Sicherheitsfragen, die unter anderem durch gezielte Überwachung nach Markteinführung weiter geklärt werden sollen [3, 4].

Wechselwirkungen und Kontraindikationen

- Dapagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko für eine Dehydratisierung und eine Hypotonie erhöhen [1].
- Die Metabolisierung von Dapagliflozin erfolgt hauptsächlich über Glucuronidkonjugation, die über die UDP-Glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) vermittelt wird. Dapagliflozin hemmt oder induziert keine Enzyme des Cytochrom-P450-Systems. Daher ist nicht zu erwarten, dass es die metabolische Clearance von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln verändert, die über diese Enzyme metabolisiert werden [1].
- Da keine Daten zur Anwendung von Dapagliflozin bei Schwangeren vorliegen, sollte, wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, die Behandlung mit Dapagliflozin abgebrochen werden. Die Anwendung von Dapagliflozin während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels wird ebenfalls nicht empfohlen. Da ein Risiko für die Neugeborenen/Säuglinge nicht ausgeschlossen werden kann, sollte Dapagliflozin während der Stillzeit nicht angewendet werden [1].

Kostenvergleich

Wirkstoff / Dosis / Präparat	Wirkstärke / Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)	Jahrestherapiekosten in EUR
Dapagliflozin 10 mg täglich Forxiga®	10 mg / 98 Stück	220,2	365	820,13
Metformin 1 g - 3 g täglich	1000 mg / 180 Stück	18,59	365 - 1095	37,69 - 113,09
Glibenclamid 1,75 mg - 10,5 mg täglich	3,5 mg / 180 Stück	14,74	182,5 - 1095	14,94 - 89,67
Glimepirid 1 mg - 6 mg täglich	1 mg - 6 mg / 180 Stück	16,68 - 82,34	365	33,82 - 166,97

* Berechnung auf Bruttobasis. Vorgehensweise analog G-BA-Beschluss vom 6. Juni 2013 - Preise Lauer-Taxe, Stand 01.06.2013

Nutzenbewertung durch den G-BA

Nach der vom G-BA beauftragten Stellungnahme des IQWiG gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Mono- bzw. Kombinationstherapie(n) mit Dapagliflozin im

Vergleich zu den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt [5]. Der G-BA hat diese Nutzenbewertung in seinem Beschluss vom 6. Juni 2013 bestätigt [6]

Fazit

- Das neue, für die Behandlung erwachsener Typ-2-Diabetiker angebotene orale Antidiabetikum Dapagliflozin hemmt als SGLT-2-Hemmer die renale Glucosereabsorption und senkt den HbA1c-Wert mäßig um 0,5 % bis 0,7 %.
- Dapagliflozin ist sowohl für die Mono- als auch für die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zugelassen.
- Dapagliflozin senkt das Körpergewicht in 24 Wochen durchschnittlich um 1 bis 2 kg und den systolischen Blutdruck um 4,4 mmHg.
- Für Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung, einem Alter > 75 Jahre und für Patienten, die Schleifendiuretika bekommen, wird Dapagliflozin nicht empfohlen.
- Das Hypoglykämierisiko steigt bei Komedikation mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen.
- Vermehrt auftretende Polyurien, Dysurien, Harnwegs- und Genitalinfektionen sowie Volumenmangel mit Blutdruckabfall oder Dehydratation sind Folge der durch Dapagliflozin induzierten Glucosurie. Besonders gefährdet sind ältere Patienten und solche, die Diuretika einnehmen.
- Offene Sicherheitsfragen, die unter anderem durch gezielte Überwachung nach Markteinführung weiter geklärt werden sollen, betreffen die erhöhte Rate bestimmter Tumorarten (Blasen-, Brust- und Prostatakarzinom), schwere Harnwegsinfektionen, klinische Konsequenzen des Hämatokritanstiegs, kardiovaskuläre Ereignisse, akutes Nierenversagen, Knochenbrüche und Leberschäden.
- Laut G-BA-Beschluss vom 6. Juni 2013 ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Literatur

- [1] Astra Zeneca/Bristol-Myers Squibb: Fachinformation Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten (Stand November 2012)
- [2] Deutsche Apotheker-Zeitung, Neues Arzneimittel Nr. 3, März 2013
- [3] arznei-telegramm 2013, 44. Jahrgang, Nr. 1
- [4] EMA: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR) Forxiga, Stand Sept. 2012 http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf
- [5] Dossierbewertung A12-18, Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Kurzfassung). https://www.iqwig.de/download/A12-18_Dapagliflozin_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (Zugriff am 07.06.2013)
- [6] <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1730/> (Zugriff am 07.06.2013)

Orale Antidiabetika in der frühen Nutzenbewertung

Die Bewertung über einen möglichen Zusatznutzen eines neuen Präparates liegt – wie oben dargestellt – beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Dies zieht kontinuierlich eine Vielzahl von Entscheidungen nach sich, die kaum mehr zu überblicken sind. Wir möchten Ihnen daher in loser Folge

einen Überblick über den jeweiligen, aktuellen Sachstand in Bezug auf die frühe Nutzenbewertung bestimmter Medikamentengruppen geben. Wir beginnen mit den oralen Antidiabetika.

Wirkstoff	Präparate	Nutzenbewertung
DPP-4-Hemmer		
Linagliptin	Trajenta®	nicht am Markt
Saxagliptin	Onglyza®	erwartet 9/2013
Saxagliptin/Metformin	Komboglyze®	geringer Zusatznutzen
Saxagliptin/Metformin/Insulin	-	kein Zusatznutzen
Saxagliptin/Metformin/Sulfonylharnstoff	-	erwartet 9/2013
Sitagliptin	Januvia® und Xelevia®	erwartet 9/2013
Sitagliptin/Metformin	Janumet® und Velmetia®	erwartet 9/2013
Vildagliptin	Galvus® und Jalra®	erwartet 9/2013
Vildagliptin/Metformin	Eucreas® und Icandra®	erwartet 9/2013
GLP-1-Antagonisten		
Exenatide	Byetta®	keine durchgeführt
Exenatide LAR	Bydureon®	keine durchgeführt
Liraglutid	Victoza®	keine durchgeführt
Lixisenatid	Lyxumia®	erwartet 9/2013
SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)		
Dapagliflozin	Forxiga®	kein Zusatznutzen

Wissenswertes zur Verordnung von Kathetern

Im Praxisalltag gibt es unterschiedliche Situationen und Notwendigkeiten, Katheter zu verordnen. Mit diesem Beitrag möchten wir Sie über die verschiedenen Wege des Verordnens informieren. Insbesondere müssen Sie zwischen Sprechstundenbedarf, Praxisbedarf und der Verordnung auf Namen des Patienten unterscheiden.

Praxisbedarf ist – der Definition nach – das Material, das der Arzt und sein Personal benötigt, um während der Sprechstunde und beim Hausbesuch die Patienten behandeln zu können. Einige dieser Materialien sind bereits in den abge-

rechneten Leistungen enthalten und daher mit dem ärztlichen Honorar abgegolten. Die anderen Materialien können als Sprechstundenbedarf verordnet werden, soweit sie in der Positivliste der Sprechstundenbedarfsvereinbarung gelistet sind. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Verordnungsforum 24, Seite 23.

➔ Die aktuelle Positivliste Sprechstundenbedarf gibt es unter www.kvbawue.de » Praxisalltag » Verordnungsmanagement » Sprechstundenbedarf.

Katheterwechsel durch den Arzt (in und außerhalb der Praxis)

Produkt	Verordnungsweg
Verweilkatheter (suprapubischer oder transurethraler Katheter)	GKV, Sprechstundenbedarf
Haut- und Wunddesinfektionsmittel	GKV, Sprechstundenbedarf
Gleitmittel	GKV, Sprechstundenbedarf
Blasenspritze, Einmalhandschuhe steril, Einmalpinzetten, Einschlagtuch, Urinschale	Praxisbedarf, mit dem ärztlichen Honorar abgegolten.

Katheterwechsel durch den Pflegedienst beim Patienten

Produkt	Verordnungsweg
Verweilkatheter (nur transurethraler Katheter)	Verordnung auf Muster 16 zu Lasten der GKV (Hilfsmittel)
Haut- und Wunddesinfektionsmittel (nur apothekenpflichtige Arzneimittel)	Verordnung auf Muster 16 zu Lasten der GKV (gemäß OTC-Liste)
Gleitmittel (nur apothekenpflichtige Arzneimittel bzw. Produkte, die in Anlage V AM-RL als verordnungsfähige Medizinprodukte gelistet sind)	Verordnung auf Muster 16 zu Lasten der GKV (gemäß OTC-Liste bzw. Anlage V AM-RL)
Urinbeutel	Verordnung auf Muster 16 zu Lasten der GKV (Hilfsmittel)
Blasenspritze	Verordnung auf Muster 16 zu Lasten der GKV (Hilfsmittel)
Einmalhandschuhe steril	Vorzuhalten durch den Pflegedienst
Einschlagtuch, Einmalpinzetten, Urinschale	Produkte sind nicht verordnungsfähig

Katheterwechsel durch den Patienten

Produkt	Verordnungsweg
Verweilkatheter (nur transurethraler Katheter)	Verordnung auf Muster 16 zu Lasten der GKV (Hilfsmittel)
Haut- und Wunddesinfektionsmittel (nur apothekenpflichtige Arzneimittel)	Verordnung auf Muster 16 zu Lasten der GKV (gemäß OTC-Liste)
Gleitmittel (nur apothekenpflichtige Arzneimittel bzw. Produkte, die in Anlage V AM-RL als verordnungsfähige Medizinprodukte gelistet sind)	Verordnung auf Muster 16 zu Lasten der GKV (gemäß OTC-Liste bzw. Anlage V AM-RL)
Urinbeutel	Verordnung auf Muster 16 zu Lasten der GKV (Hilfsmittel)
Blasenspritze	Verordnung auf Muster 16 zu Lasten der GKV (Hilfsmittel)
Einmalhandschuhe steril	Verordnung auf Muster 16 zu Lasten der GKV (Hilfsmittel)
Einmalpinzetten, Einschlagtuch, Urinschale	Produkte sind nicht verordnungsfähig

Anmerkung zur Verordnung von sterilen Handschuhen

Sterile Handschuhe gelten als „Hilfsmittel von geringem therapeutischen Nutzen oder geringem Abgabepreis in der gesetzlichen Krankenversicherung“ und sind daher nicht verordnungsfähig. Mit zwei Ausnahmen: sterile Handschuhe zur regelmäßigen Katheterisierung und unsterile Einmalhandschuhe bei Querschnittsgelähmten mit Darmlähmung zur Darmentleerung. Dies bedeutet, dass sterile Handschuhe nur bei katheterisierten Patienten oder Einmalhandschuhe bei querschnittsgelähmten Patienten zu Lasten der Kasse – trotz geringem therapeutischem Nutzen – verordnet werden können.

➔ Weitere Informationen finden Sie auf unserer Homepage unter www.kvbawue.de » Praxisalltag » Verordnungsmanagement » Hilfsmittel » HM mit geringem Nutzen.

Vorsicht bei der Verordnung von Kathetersets

Versorgungssets für die ableitende Inkontinenzversorgung sind dann zu Lasten der GKV verordnungsfähig, wenn das Set aus zugelassenen Produkten besteht. Für die Verordnung sind die Positionsnummern der zugelassenen Einzelprodukte anzugeben. Nicht zugelassene Teile eines Sets können nicht zu Lasten der GKV verordnet werden.

Im Hilfsmittelverzeichnis werden von der Produktgruppe 15.25.14.5 (Einmalkatheter, unbeschichtet, gebrauchsfähig verpackt) bis zur Produktgruppe 15.25.14.9 (Einmalkatheter mit Auffangbeutel, beschichtet, gebrauchsfähig verpackt) verordnungsfähige Einmalkathetersets mit oder ohne Gleitmittel sowie mit oder ohne Auffangbeutel genannt. Diese gelisteten Sets können nach medizinischer Indikation zur Versorgung des Patienten grundsätzlich zu Lasten der Krankenkassen verordnet werden. Das Wirtschaftlichkeitsgebot ist dabei zu beachten. Bei der Verordnung von nicht gelisteten Kathetersets können Regresse drohen.

Änderungen im Sprechstundenbedarf

Hier stellen wir Ihnen die aktuellen Änderungen und Ergänzungen der Anlage 1 (Positivliste) der Sprechstundenbedarfsvereinbarung zur Verfügung. Folgende Ergänzungen treten rückwirkend zum 1. April 2013 in Kraft. Änderungen bezüglich Verordnungseinschränkungen treten erst mit Bekanntgabe der Änderungen in Kraft.

➔ Weitere Informationen finden Sie auf www.kvbawue.de
» Praxisalltag » Verordnungsmanagement » Sprechstundenbedarf.

Indikationsgruppe	Wirkstoff	Darreichungsform	Anmerkung	Neu
Antibiotika	Cefazolin	Parenteral		Neu aufgenommener Wirkstoff für den Indikationsbereich Antibiotika
Antibiotika	Clindamycin	Oral		Statt wie bisher ist nun zusätzliche zu der parenteralen Gabe von Clindamycin auch die Darreichungsform Oral als Sprechstundenbedarf verordnungsfähig
Antidiarrhoika	Elektrolyte + Glucose	Oral	Nur für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr bzw. Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Entwicklungsstörungen	Neu aufgenommener Wirkstoffkombination für den Indikationsbereich Antidiarrhoika
Dermatika	Aluminiumchlorid	Extern	Lösung zur Blutstillung; nur als Rezeptur erhältlich	Neu aufgenommener Wirkstoff für den Indikationsbereich Dermatika. Statt wie bisher Eisen-III-Chlorid als Lösung zur Blutstillung zu verordnen, kann nun Aluminiumchlorid als Rezeptur für diesen Zweck als SSB bezogen werden. Siehe unten (Eisen-III-Chlorid)
Dermatika	Eisen-III-Chlorid	Extern	Lösung zur Blutstillung; nur als Rezeptur erhältlich	Aufgrund Informationen, wonach Eisen-III-Chlorid als obsolet einzustufen sei, wurde der Wirkstoff Eisen-III-Chlorid als Lösung zur Blutstillung durch den Wirkstoff Aluminiumchlorid ausgetauscht. Eine Verordnung von Eisen-III-Chlorid ist ab sofort nicht mehr als SSB verordnungsfähig. Mit den Krankenkassen konnte allerdings eine Übergangsfrist vereinbart werden, wonach nicht erstattete Verordnungen von Eisen-III-Chlorid erst ab dem 01.01.2014 Gegenstand von Regressen sind.
Ophthalmika	Acetylcholinchlorid	Augentropfen/-salbe	Lösung zur intraokularen Instillation	Neue Anmerkung hinzugefügt. Zum besseren Verständnis des Anwendungsbereiches.

Indikationsgruppe	Wirkstoff	Darreichungsform	Anmerkung	Neu
Ophthalmika	Bromfenac	Augentropfen/-salbe		Wiederaufnahme des Wirkstoffes Bromfenac. Grund: Informationen, wonach Bromfenac nicht mehr auf dem Markt zu erhalten sei, konnten widerlegt werden. Demzufolge wird die Streichung des Wirkstoffes aus der Liste der verordnungsfähigen Wirkstoffe für die Verordnungsweise SSB vom Februar 2013 aufgehoben, und der Wirkstoff ist ab sofort wieder verordnungsfähig. Die Möglichkeit eines Einzelimportes besteht allerdings nach wie vor nicht!
Otologika	Tetracain	Ohrentropfen/-salbe	Nur als Rezeptur	Neu aufgenommener Wirkstoff für den Indikationsbereich Otologika
Rhinologika	Naphazolin	Nasentropfen	Zur Anwendung bei der Rhinoskopie/Nasenendoskopie, als Zusatz zu Lokalanästhetika, auch als Rezeptur. Übrige Anwendungen: Nur für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr bzw. Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Entwicklungsstörungen.	Indikationserweiterung für die Verordnung von Naphazolin. Naphazolin kann ab sofort auch für den Anwendungsbereich Nasenendoskopie als SSB verordnet werden. Bisher war die Verordnung von Naphazolin als SSB für Erwachsene nur für den Indikationsbereich Rhinoskopie möglich. Für die übrigen Anwendungsbereiche von Naphazolin ist die Verordnung von Naphazolin als SSB ausschließlich für die Anwendung bei Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr bzw. bei Jugendlichen mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr möglich.
Thrombozytenaggregationshemmer	Ticagrelor	Oral	Nur als Initialdosis	Neu aufgenommener Wirkstoff für den Indikationsbereich Thrombozytenaggregationshemmer

Medizinisch-technische Mittel	Spezifikation	Anmerkung	Neu
		Sets, die Bestandteile enthalten, die kein Sprechstundenbedarf sind, dürfen nicht über Sprechstundenbedarf bezogen werden	Allgemeine Anmerkung gültig für alle Verordnungen von medizinisch-technischen Mitteln. Regelung gilt schon seit Inkrafttreten der Vereinbarung zum 01.01.2009. Ab sofort auch in Anlage 1 der Sprechstundenbedarfsvereinbarung schriftlich festgehalten.

Verbandstoffe	Spezifikation	Anmerkung	Neu
Gewebekleber	Auch Knochenwachs		Neue Spezifikation von Gewebekleber. Demnach ist auch Knochenwachs als Gewebekleber einzustufen und somit als SSB verordnungsfähig

■ Für Sie gelesen: Dabigatran und Rivaroxaban bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

Im Verordnungsforum 22 informierten wir Sie über die Studienlage der neuen oralen Antikoagulantien Rivaroxaban, Dabigatran sowie Apixaban. In der Zwischenzeit sind alle drei Vertreter dieser neuen Wirkstoffgruppe zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei nicht valvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Zwei Ausgaben von „Wirkstoff aktuell“ geben Empfehlungen für die wirtschaftliche Verordnung von Dabigatran und Rivaroxaban.

Die frühe Nutzenbewertung für Apixaban ist bereits am 20. Juni 2013 in Kraft getreten (siehe Seite 25). Für Dabigatran und Rivaroxaban sollen – nach dem Beschluss des G-BA, die Nutzenbewertung auf den Bestandsmarkt auszuweiten – die Bewertungen Ende des Jahres 2013 vorliegen. [1] Die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) hat im Vorfeld der Nutzenbewertung in „Wirkstoff Aktuell“ vom Februar und April 2013 Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Dabigatran und Rivaroxaban gegeben. [2, 3] Wir fassen für Sie die Ergebnisse zusammen.

Gemäß internationalen Leitlinien zählen Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon zum Standard in der Prophylaxe bei Vorhofflimmern und hohem thromboembolischem Risiko. Bei nicht valvulärem Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko kann Dabigatran oder Rivaroxaban für bestimmte Patienten eine Alternative sein. Vorsicht ist allerdings geboten bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko, da für Rivaroxaban und Dabigatran kein spezifisches Antidot zur Verfügung steht. Rivaroxaban sollte nicht gleichzeitig mit Thrombozytenfunktionshemmern wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel angewendet werden; bei Dabigatran kommt es bei gleichzeitiger Anwendung der genannten Wirkstoffe zu einer erheblichen Steigerung des Blutungsrisikos.

Wirtschaftliche Verordnungsweise

Orale Thrombininhibitoren haben die Vitamin-K-Antagonisten in INR-adjustierter Dosierung nicht abgelöst als Standardprophylaxe für Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Risiko für Thromboembolien.

Der Einsatz von beziehungsweise die Umstellung auf Dabigatran oder Rivaroxaban kann erwogen werden bei

- schwieriger INR-Einstellung unter Vitamin-K-Antagonisten,
- hohem Risiko für hämorrhagische Insulte oder intrazerebrale Blutungen,
- Unverträglichkeit, Kontraindikationen oder Interaktionen von Vitamin-K-Antagonisten.

Eine Ein- beziehungsweise Umstellung auf Dabigatran oder Rivaroxaban sollte nicht erfolgen bei

- Patienten, die unter einem Vitamin-K-Antagonisten gut eingestellt sind (INR stabil im therapeutischen Bereich),
- Zustand nach Myokardinfarkt,
- Patienten, die eine duale Thrombozytenaggregationshemmung benötigen (Blutungsrisiko nicht kalkulierbar),
- besonders blutungsgefährdeten Patienten: Für die Situation der Überdosierung und/oder der Notwendigkeit, die Wirkung schnell beenden zu müssen, gibt es zurzeit kein spezifisches Antidot (eine Blutung unter Vitamin-K-Antagonisten bei einer INR im Zielbereich ist keine Indikation für eine Umstellung),
- Patienten mit einer schlechten Therapieadhärenz.

Auch Neueinstellungen auf Vitamin-K-Antagonisten sind weiterhin zu empfehlen, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko.

Eine regelmäßige Kontrolle der antikoagulatorischen Wirksamkeit von Dabigatran oder Rivaroxaban ist mit den Routineneigerintests nicht verlässlich möglich, wird andererseits auch als nicht erforderlich angegeben. In Einzelfällen kann eine Überprüfung der Wirkung von Dabigatran oder Rivaroxaban erforderlich sein, um Fehldosierungen zu erkennen.

Die Medikamentenkosten für eine Behandlung mit Dabigatran oder Rivaroxaban sind circa 20-mal höher als bei Phenprocoumon.

➔ „Wirkstoff aktuell“ können Sie auf der Website der KBV herunterladen: www.kbv.de » Mediathek » Wirkstoff aktuell

Literatur

- [1] Arzneimittel-Infoservice (AIS) der KBV, Frühe Nutzenbewertung www.kbv.de/ais/13753.html
- [2] Wirkstoff aktuell Ausgabe 1/2013 Dabigatran
- [3] Wirkstoff aktuell Ausgabe 2/2013 Rivaroxaban

■ Fragen Sie nicht Ihren Apotheker, sondern Ihre KV

Grundsätzlich liegt die wirtschaftliche Verantwortung für Verordnungen beim Vertragsarzt. Zur Vermeidung von Regressen wenden Sie sich deshalb bei Fragen zur Verordnungsfähigkeit bitte grundsätzlich an die Arzneimittelberatung Ihrer KV.

Ärzte informieren sich manchmal bei Apotheken über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln. Hier besteht jedoch die Gefahr einer Falschaskunft. Beispielsweise müssen Apotheken die Verordnungsfähigkeit von pharmazeutisch plausiblen Rezepturen, fiktiv zugelassenen Arzneimitteln oder Arzneimitteln, für die Verordnungsausschlüsse

laut Anlage III der Arzneimittelrichtlinie bestehen, oder von Sprechstundenbedarf nicht überprüfen. Dementsprechend erscheint auch kein Warnhinweis in der Apotheken-Software – was zu unbeabsichtigten Falschaskünften der Apotheken hinsichtlich der Verordnungsfähigkeit führen kann.

Hinweis

Dieser Text wurde in Abstimmung mit den Landesverbänden der Krankenkassen und dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) erstellt.

■ Beginn der Rabattverträge für Influenza-Impfstoffe zum 1. Juli

Aus aktuellem Anlass möchten wir Sie daran erinnern, dass zum 1. Juli 2013 die Rabattverträge für die Influenza-Impfstoffe in Kraft treten.

In der Region Nordbaden sind Mutagrip® und Vaxigrip® der Firma Sanofi Pasteur MSD GmbH rabattiert, während im übrigen Baden-Württemberg (Regionen Südbaden, Nord- und Südwürttemberg) Influvac® und Xanaflu® der Abbott Arzneimittel GmbH den Zuschlag erhalten haben.

Da es sich bei den Rabattverträgen um gesetzliche Vorgaben handelt, sollte die Versorgung der Patienten in der Regel mit den jeweils rabattierten Impfstoffen erfolgen. Nur in medizinisch begründeten Ausnahmefällen kann ein nicht-rabattierter Impfstoff gewählt werden, der auf dem Verordnungsblatt mit einem A zu kennzeichnen und abzuzeichnen ist.

Der Einsatz nicht-rabattierter Grippeimpfstoffe in größerem Umfang könnte zu Prüfanträgen von Krankenkassen führen.

Neues auf www.kvbawue.de

Die neuesten Nachrichten über Verordnungen und Vereinbarungen finden Sie tagesaktuell auf unserer Homepage www.kvbawue.de » Praxisalltag » Nachrichten zum Praxisalltag. Um Sie über die wichtigsten Neuigkeiten auf dem Laufenden zu halten, geben wir Ihnen hier einen aktuellen Überblick.

Nachrichten

Rote-Hand-Brief zu Tetrabezepam-haltigen Arzneimitteln

Die Europäische Kommission hat das Ruhen der Zulassung von Tetrabezepam-haltigen Arzneimitteln (zum Beispiel Musaril® Filmtabletten) angeordnet. In Deutschland tritt die Anordnung am 1. August 2013 in Kraft. Hintergrund der Entscheidung sind Berichte über schwere Hautreaktionen, einschließlich Fällen von Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse, Erythema multiforme und Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), sowie Daten, die nur eine begrenzte klinische Wirksamkeit zeigen. Zusammenfassend wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tetrabezepam als ungünstig eingestuft.

Hieraus ergeben sich folgende Konsequenzen.

- Tetrabezepam-haltige Präparate können ab dem 1. August nicht mehr verschrieben werden.
- Ärzte werden gebeten, eine bestehende Tetrabezepamtherapie zu beenden und eine Alternativtherapie zu erwägen. Beim plötzlichen Absetzen von Tetrabezepam nach längerer Anwendung kann es zu Absetzerscheinungen kommen, die auch mit Verzögerung von einigen Tagen auftreten können. Die Dosis sollte schrittweise über mehrere Wochen reduziert werden. Patienten sollten über die Entzugssymptomatik und die Vorgehensweise bei der Dosisreduktion informiert werden.
- Apotheker werden gebeten, Patienten, die ein Tetrabezepam-Rezept vorlegen, an den verordnenden Arzt zu verweisen.

Acetylsalicylsäure als Thrombozyten-Aggregationshemmer bei koronarer Herzkrankheit

Zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen darf Acetylsalicylsäure (bis 300 mg / Dosiseneinheit) als Thrombozyten-

Aggregationshemmer neben der Nachsorge von Herzinfarkt und Schlaganfall sowie nach arteriellen Eingriffen nun auch bei koronarer Herzkrankheit (gesichert durch Symptomatik und ergänzende nicht-invasive oder invasive Diagnostik) verordnet werden. Die Regelung gilt seit 5. Juni 2013. (Änderung OTC-Ausnahmeliste: Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie, Nr. 2)

Kein Versorgungszeitraum auf Hilfsmittelrezepten

Für den Arzt stellt die Hilfsmittel-Richtlinie die relevante Rechtsgrundlage zur Ausstellung von Hilfsmittelverordnungen dar. Eine Verpflichtung zur Angabe eines taggenauen Versorgungszeitraumes besteht danach nicht. Forderungen nach Ergänzung von Hilfsmittelrezepten sind nicht berechtigt.

Rubriken

Verordnungsstatistik erhält neuen Platz auf der Website

Die Vertragsärzte in Baden-Württemberg erhalten in jedem Quartal Auswertungen und Ausgabenübersichten über ihre verordneten Leistungen. Diese sind Bestandteil des Honorarversandes und werden zusätzlich im KVBW Mitgliederportal zur Verfügung gestellt.

Um die Datenbasis und die komplexen Auswertungen genauer zu erläutern, stellen wir Ihnen die Broschüre „Verordnungsstatistiken – Alles Wissenswerte rund um Ihre Daten“ zur Verfügung. Sie finden sie unter der neuen Rubrik „Verordnungsmanagement » Verordnungsstatistiken“. Dort können Sie die pdf-Datei direkt herunterladen.

Darin finden Sie Erläuterungen zur Frühinformation Arzneimittel, die Sprechstunden-Negativliste sowie die Informationsstatistik Heilmittel. Damit kann jeder Arzt sein Verordnungsverhalten unter Berücksichtigung aktueller medizinischer Erkenntnisse und Verordnungsrichtlinien zeitnah kontrollieren und steuern. Zusätzlich zu den Standardauswertungen bietet die KVBW praxisindividuelle Analysen. So können medizinische und leistungsrechtliche Aspekte noch besser in individuelle Beratungen mit einbezogen werden.

Glossar der Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AK	aktinische Keratose
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALA	5-Aminolävulinsäure
AP	alkalische Phosphatase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BB	Blutbild
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CK	Creatinphosphokinase
CRYO	Kryotherapie
DCF	Diclofenac
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSG	Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
5-FU	5-Fluorouracil
FMF	familiäres Mittelmeerfieber
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HA	Hyaluronsäure
HbA1c	Hämoglobin A1c
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HPV	humane Papillomviren
IMB	Ingenolmebutat
IMI	Imiquimod
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Glossar der Abkürzungen

KASK	Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MAI	Medical Appropriateness Index
MAL	Methyl-5-Aminolävulinsäure
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
MEFV	Mediterranean fever
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NVAF	nicht-valvuläres Vorhofflimmern
NYHA	New York Heart Association
ÖDG	österreichische Diabetes-Gesellschaft
OTC	over the counter
PDT	photodynamische Therapie
RCT	randomisierte kontrollierte klinische Studie
SAA	Serum-Amyloid A
SGLT	Sodium-glucose linked transporter
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase

Verordnungsmanagement Ihre Ansprechpartner in der KVBW

Fragen zum Thema Einzelverordnungen

Beate Klaiber	07121 917-2257
Susanne Maurer	0621 3379-1700
Angelika Mayer	0761 884-4230
Christina Schrade	07121 917-2147
Ute Seene	0721 5961-1205
Silvia Burgert-Dreßen	0721 5961-1336
Dr. med. Richard Fux	07121 917-2141
Dr. rer. nat. Petra Häusermann	0721 5961-1273
Claudia Speier	0721 5961-1370
Brigitte Strähle	0721 5961-1275
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp	0721 5961-1370
Bernhard Vollmer	07121 917-2137

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

Fragen zum Thema Sprechstundenbedarf

Nuran Aykaç	0621 3378-1612
Stephanie Brosch	07121 917-2215
Bettina Kemmler	07121 917-2210
Elisabeth Kissel	0621 3379-1613
Petra Liese	0621 3379-1614
Heidrun Single	07121 917-2173
Brigitte Weiss	0711 7875-3247

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

Fragen im Zusammenhang mit Wirtschaftlichkeitsprüfungen

Klaas Wegmann	0721 5961-1210
---------------	----------------

Impressum

Verordnungsforum 27
Juli 2013

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

Redaktion Dr. med. Norbert Metke (verantwortlich)
Karen Ebel
Dr. med. Richard Fux
Thomas Göckler
Dr. rer. nat. Petra Häusermann
Susanne Maurer
Swantje Middeldorff
Monica Sørum-Kleffmann
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp
Dr. med. Ewald Unteregger
Dr. med. Michael Viapiano

Autoren KVBW Karen Ebel
Dr. med. Richard Fux
Thomas Göckler
Angelika Mayer
Christina Schrade
Monica Sørum-Kleffmann
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp

Autoren extern **Susanne Braun**, AOK Baden-Württemberg
Nadja Dörr, Barmer GEK Baden-Württemberg
Prof. Dr. med. Klaus Mörike, Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie

Erscheinungstermin Juli 2013

Gestaltung und Realisation Uwe Schönthaler

Auflage 21.000

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

KVBW

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