

# Verordnungsforum 31

JULI 2014

CHRONOPHARMAKOLOGIE:  
WER NIMMT WANN WAS?

DER RICHTIGE MIX:  
REZEPTURARZNEIMITTEL

ENDLICH EINFACHER:  
BEZUG VON GRIPPEIMPFSTOFFEN

Alles Gute.



Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg

## Inhalt

- 3 Vorwort
- 4 **ARZNEIMITTEL**
  - Pharmakologie**
  - 4 \_ Am Puls der Zeit: Chronopharmakologie in der Praxis
  - 8 \_ Neue orale Antikoagulantien und Gerinnungstests
  - 16 \_ Rezepturarztneimittel unter der Lupe
  - Verordnung**
  - 24 \_ Interaktion von Johanniskrautextrakt und Digoxin
  - 25 \_ Behandlungsmöglichkeiten der Alkoholabhängigkeit erweitert
  - 27 \_ Praxisbesonderheit bei Arzneimitteln mit Zusatznutzen
  - 28 \_ Neues fälschungssicheres Betäubungsmittelrezept
- 29 **SCHUTZIMPFUNGEN**
  - 29 \_ Pneumokokken-Impfung: Wann verwende ich welchen Impfstoff?
  - 31 \_ „The same procedure as every year?“ – Update zur Grippeimpfung
  - 34 \_ Impfpässe beim Deutschen Grünen Kreuz
- 35 **WEITERE VERORDNUNGSGEBIETE**
  - 35 \_ Aufnahme der MRSA-Eradikationstherapie als Leistung der HKP
  - 36 \_ Arbeitsfähigkeits-Bescheinigung muss lückenlos ausgestellt werden
- 37 **SERVICE**
  - 37 \_ Pharmakotherapie-Beratungsdienst: Service der KVBW von Ärzten für Ärzte
  - 38 \_ Neues auf [www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de)
  - 39 \_ MAK-Seminare Verordnungsmanagement

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



Wissenschaft und Pharmakologie



Zahlen – Daten – Fakten



Wirtschaftliche Verordnung



Richtlinien und Bestimmungen

# Vorwort



## Silberstreifen am Horizont

Es gibt sie: die Hoffnungsfunken am oftmals grauen Himmel der Arznei- und Heilmittelbudgetierung. Die große Koalition diskutiert zurzeit – im Rahmen der kommenden Novelle des GKV-Versorgungsstrukturgesetzes – ernst zu machen mit der Ablösung der Richtgrößen, zugunsten regionaler Vereinbarungen. Sollte es soweit kommen, könnten wir endlich, unabhängig von Berlin, in Baden-Württemberg noch vernünftige Regelungen treffen und weiter vorangehen auf unserem Weg zur „Regressfreien Zone BW“.

Wir setzen auf evidenz-basierte Verordnungen, die auf neuesten pharmakologischen Erkenntnissen basieren – und nicht auf wirtschaftlichkeitsgeprüfte Maßregelungen beruhen. Wir wollen, dass evidenzbasierte Therapie immer wirtschaftlich ist – unabhängig von den Kosten bei Beachtung der Generika und des Wirtschaftlichkeitsgebotes.

Um dies umsetzen zu können, arbeiten wir politisch. Wir versuchen aber auch, Ihnen immer wieder mit unserem Verordnungsforum Themen zusammenzustellen, die Sie dazu ermutigen, Verordnungen zu hinterfragen und möglicherweise neu zu gestalten. So beleuchten wir in diesem Heft in dem Beitrag über die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) die Möglichkeiten – vor allem aber die Grenzen – eines routinemäßigen Monitorings der NOAK und die daraus zu ziehenden Schlüsse für die Verordnung.

Kurz vor Drucklegung dieses Verordnungsforums erreichte uns noch eine gute Nachricht: Wir konnten mit den gesetzlichen Krankenkassen in Baden-Württemberg endlich eine Einigung herbeiführen und die **Bezugswege für rabattierte Grippeimpfstoffe** vereinheitlichen. So können nun auch die rabattierten Grippeimpfstoffe für **Satzungsleistungen** – genau wie die für **Pflichtleistungen** – über **Sprechstundenbedarf** bezogen werden. Und: Diese erfreuliche Regelung wird nicht nur in dieser Saison gelten – die Krankenkassen haben der Einigung bis einschließlich zur Influenza-Saison 2016/2017 zugestimmt.

Damit sind die manchmal chaotischen, oft unverständlichen Regelungen der vergangenen Grippesaisons abgeschafft; für Sie in den Praxen wird es eine spürbare Erleichterung bei den Impfungen geben.

Doch noch hat die Impfsaison nicht begonnen, noch genießen wir den Sommer und ich wünsche Ihnen eine schöne, hoffentlich erholsame Ferienzeit.

Herzlichst

Dr. Norbert Metke  
Vorsitzender des Vorstandes

# Am Puls der Zeit: Chronopharmakologie in der Praxis

*Die innere Uhr – jeder kennt sie, jeder hat sie. Wo sie sich befindet? Die sogenannte „Master-Clock“ ist im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) lokalisiert und verantwortlich für die Ausprägung des zirkadianen Rhythmus („zirka ein Tag“).*

Gesteuert wird die Master-Clock zusätzlich über äußere Zeitgeber (vor allem durch den Hell-Dunkel-Zyklus). Über die Melatoninausschüttung wird so im Tierreich normalerweise der Tag-Nacht-Rhythmus reguliert. Beim Menschen ist durch geändertes Sozialverhalten und bestimmte Lebensumstände der Schlaf-Wach-Rhythmus jedoch oft bedeutsamer [1, 4].

Letzten Endes folgen weite Teile der Physiologie einem 24-Stunden-Rhythmus. Ausdruck findet dies beim Schlaf, aber auch bei der Regulierung der Körpertemperatur, des Blutdrucks, der Hormonausschüttung sowie generell beim Metabolismus.

Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben gezeigt, dass die Fähigkeit zur Ausbildung einer gewissen Rhythmik nicht nur der SCN besitzt, sondern fast allen peripheren Geweben in die Wiege gelegt wurde. So können regional und unabhängig von der „Hauptzentrale“ (im Normalfall erfolgt jedoch eine Synchronisation mit dem SCN) wichtige Prozesse gesteuert werden und zugleich ist es der Peripherie möglich, auf äußere Einflüsse zu reagieren.

Beispielsweise zeigt fast jedes Neurotransmittersystem entweder einen eigenen Rhythmus oder interagiert direkt mit einem Zeitgeber [6]. Auch bei den Hormonen finden sich diese tageszeitlichen Schwankungen: So beeinflusst die zirkadiane Gastrinfreisetzung im Zusammenspiel mit lokalen Zeitgebern im GI-Trakt (Nahrungsaufnahme) die Verdauungsfunktion. Ebenso unterliegt der Thyreotropinspiegel (TSH) tageszeitlichen Schwankungen [7]. In der Leber spielen zirkadian exprimierte Gene eine wichtige Rolle bei der Entgiftung. Gleiches gilt für die Niere, bei der die Durchblutung (renal blood flow = RBF), die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und weitere Parameter einem Rhythmus unterliegen [6].

Im Körper laufen viele metabolische Prozesse oszillierend ab (zum Beispiel Fett- und Glukosestoffwechsel). Dies

erfolgt durch das kontrollierte rhythmische Ablesen von Genen und der Produktion der entsprechenden Enzyme. Es ist erwiesen, dass beispielsweise Schlafentzug oder Schichtarbeit den Rhythmus der Ausschüttung von Melatonin und Wachstumshormonen stören, die Insulinempfindlichkeit reduzieren und den Cortisonspiegel erhöhen [1]. Die verschiedenen Zeitgeber (zentral: SCN / Peripherie) scheinen nicht synchron zu arbeiten. Untersuchungen liefern Hinweise, dass hierdurch die Ausbildung eines metabolischen Syndroms begünstigt wird [1].

**Tabelle 1: Arzneistoffkinetik bei zeitabhängigen Funktionen**

Schritte in der Arzneistoffkinetik	Zeitabhängige physiologische Funktionen
Absorption im Magen-Darm-Trakt	Durchblutung, Magen-pH, Säuresekretion, Motilität, Magenentleerung, Aktivität in Ruhe
Distribution	Durchblutung des Darms, Blutverteilung, peripherer Widerstand, Proteinbindung, Aktivität in Ruhe
Hepatischer Metabolismus	Durchblutung der Leber; First-Pass-Effekt, Enzymaktivität, Aktivität in Ruhe
Renale Elimination	Durchblutung, renaler Plasmafluss, glomeruläre Filtration, renale Exkretion, Urin-pH, Elektrolyte

Es ist nachvollziehbar, dass auch die Wirkung von Arzneimitteln auf den unterschiedlichsten Ebenen moduliert werden kann. Man spricht bei einer Beeinflussung des Verlaufes der Blutspiegelkurve von **Chronopharmakokinetik (CPK)**. Als einfachstes Beispiel sei hier die Beeinflussung der Resorption genannt. Da die meisten oral gegebenen Arzneistoffe über keine aktiven Transportmechanismen verfügen, sind die Magenentleerungszeit, die Magendurchblutung sowie der pH-Wert von großer Bedeutung bei der Resorption [5, 6]. Relevant wird dies besonders bei lipophilen Wirkstoffen in nicht retardierter Form. Demnach erreichen diese Stoffe bei erhöhter Passagezeit und Durchblutung schneller die maximale Wirkstoffkonzentration, was zu Nebenwirkungen führen kann. Es wurde gezeigt, dass gerade in der Nacht und am frühen Morgen diese Parameter erhöht sind.

Tabelle 2: Chronopharmakokinetik ausgewählter Arzneimittel

Arzneimittel	$C_{\max}$ [ $\mu\text{g/l}$ ]		$t_{\max}$ [h]	
	morgens	abends	morgens	abends
Digoxin	3,6*	1,8	1,2	3,2
Doxazosin	17,0	15,8	3,5	5,6
Enalaprilat	46,7	53,5	3,5*	5,6
IS-5-MN normale Arzneiform	1605,0	1588,0	0,9*	2,1
IS-5-MN retardierte Arzneiform	509,0	530,0	5,2	4,9
Propranolol	38,6*	26,2	2,5	3,0
Verapamil	59,4*	25,6	1,3	2,0
Verapamil retardiert	389,0	386,0	7,2*	10,6
Theophyllin	morgens $\geq$ abends		morgens $\geq$ abends	
Diazepam	250,0*	170,0	1,0*	2,0
NSAR	morgens $\geq$ abends		morgens $\geq$ abends	
Sertralin	24,5	24,4	7,0	7,3

$C_{\max}$  = maximale Arzneistoffkonzentration

$t_{\max}$  = Zeit bis zum Erreichen von  $C_{\max}$

\* Signifikanz morgens vs. abends (p mindestens <0,05)

Wird die Empfindlichkeit des Zielorgans verändert, spricht man von **Chronopharmakodynamik (CPD)** [4]. Beispielsweise verdoppelt sich bei einer Heparininfusion (über zwei Tage) nachts der antikoagulative Effekt [2]. Bei Toxizitätsuntersuchungen am Tier fluktuiert die  $LD_{50}$  (Dosis mit 50 Prozent toten Tieren) von Halothan zwischen fünf und 76 Prozent, je nachdem zu welcher Tageszeit die Tiere der Wirkstoffdosis ausgesetzt sind. Eine solche Tagesrhythmik im Zielorgan kann deshalb auch zu einer pulsierenden Symptomatik einer Krankheit führen – dabei spricht man von **Chronopathologie**. Genaue Kenntnisse der tageszeitlichen Rhythmik der Körperphysiologie in Verbindung mit chronopharmakokinetischen Gegebenheiten ermöglichen so eine Optimierung der Therapie, Vermeidung von Nebenwirkungen sowie Verbesserung der Wirkung. Diese Faktoren müssen auch bei der Beurteilung der therapeutischen Breite eines Arzneistoffes mit einbezogen werden [5].

Auch das kardiovaskuläre System unterliegt zirkadianen Schwankungen. Humorale und nervale Mechanismen beeinflussen Blutdruck, Herzfrequenz, Schlagvolumen, Durchblutung sowie den peripheren Widerstand [5]. Klinisch zeigt sich diese Rhythmik an der Häufung von Herzinfarkten, pektanginösen Beschwerden, Schlaganfällen und plötzlichem Herztod in den frühen Morgenstunden [3]. Hintergrund ist der erhöhte Sauerstoffbedarf am Myokard, der durch die morgendliche Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdruckes zustande kommt. Gleichzeitig ist morgens auch der periphere Widerstand erhöht. Dagegen ist eine stabile Belastungsangina eher tagsüber zu beobachten, da diese durch körperliche Anstrengung ausgelöst wird [5]. Im Folgenden möchten wir einige praktische Beispiele aufzeigen, bei denen CPK und CPD Einfluss auf das therapeutische Vorgehen haben.

## Antihypertensiva

Der physiologische Blutdruck steigt in der Regel morgens zwischen 6 und 10 Uhr auf sein Maximum an und fällt im Tagesverlauf ab, um in der Nacht sein Minimum zu erreichen. Die übliche Bluthochdrucktherapie dient lediglich dem Ziel, den Blutdruck auf bestimmte Richtwerte zu senken, aber nicht dieses Blutdruck-Tagesprofil wiederherzustellen. Doch gerade diese Schwankungen sind wichtig, um das kardiovaskuläre Risiko niedrig zu halten. Je stärker die nächtliche Absenkung ausfällt, desto geringer ist das Risiko. Interessanterweise haben Menschen mit normalem Blutdruck ohne Nachtabsenkung (non-dippers) das gleiche kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko wie Hypertoniker, die eine Nachtabsenkung (dippers) haben [10]! Aus dieser Sicht ist es in der Bluthochdruck-Therapie wichtig, ein möglichst physiologisches 24-Stunden-Profil eines Patienten zu erreichen.

Für **Kalziumblocker** wurde gezeigt, dass diese bei abendlicher Gabe die Fähigkeit besitzen, ein normales Blutdruckprofil wiederherzustellen. Es sei angemerkt, dass es nicht für alle Wirkstoffgruppen chronopharmakologische Studien gibt – tendenziell sind auch ACE-Hemmer, Sartane und Alphablocker bei abendlicher Gabe effizienter. Hier müssen weitere groß angelegte Untersuchungen einen Unterschied je nach Einnahmezeitpunkt zeigen.

---

Überraschenderweise hat auch die abendliche Gabe von 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) eine blutdrucksenkende Wirkung, die vor allem bei Patienten ohne eine Nachtabsenkung vorhanden war [3].

## Statine und Thrombozytenaggregationshemmer

Bei der Therapie mit Statinen ist seit langem bekannt, dass das zu hemmende Enzym (HMG-CoA-Reduktase) vor allem nachts aktiv ist. Deshalb wird eine abendliche Gabe der Cholesterinsenker zur Entfaltung der vollen Wirkung empfohlen [8]. Die meisten Untersuchungen hierzu gibt es für den Wirkstoff Simvastatin. Aufgrund der langen Halbwertszeit ist dieses Phänomen bei Atorvastatin schwächer ausgeprägt.

Blutplättchen neigen eher morgens zur Aggregation. Deshalb scheint eine Einnahme von ASS zur Herzinfarkt-Prophylaxe in den späten Abendstunden von Vorteil (siehe auch Antihypertensiva). Gleichzeitig ist die gastrointestinale Verträglichkeit am besten [4]. Jedoch wurde in den Studien niemals der Einnahmezeitpunkt mitprotokolliert. Hier müssen weitere Untersuchungen abgewartet werden.

## Antiasthmatika

Die Lungenphysiologie unterliegt ebenfalls einem tageszeitlichen Rhythmus. Nachts stehen beispielsweise die Bronchien eng und die Empfindlichkeit auf bronchokonstriktori-sche Substanzen ist erhöht [5]. Gleichzeitig fällt nachts der Cortisonspiegel. Dies zusammen begünstigt Asthmaanfälle, die – wie in epidemiologischen Studien gezeigt wurde – vorwiegend nachts auftreten. Deshalb haben diese chronopathologischen Erkenntnisse schon seit langer Zeit Eingang in internationale Leitlinien gefunden, um die veränderte Wirkung der Pharmaka zu berücksichtigen.

Das Paradebeispiel chronopharmakologischer Studien ist Theophyllin. Hier kann man gut das Zusammenspiel von CPK und CPD erkennen. Bei morgendlicher Gabe ist die Aufnahme von Theophyllin erheblich besser als bei abendlicher Gabe. Gleichzeitig werden aber zur Vorbeugung von

Asthmaanfällen in der Nacht aufgrund der geänderten Physiologie höhere Wirkspiegel benötigt. Man muss also abends die reduzierte Resorption (CPK) sowie die veränderte Physiologie (CPD) berücksichtigen und empfiehlt deswegen, dass circa  $\frac{2}{3}$  der Dosis am Abend gegeben werden sollte. An diesem Beispiel wird klar, dass nicht immer ein möglichst konstanter 24-Stunden-Wirkspiegel (Steady State) vorteilhaft sein muss, sondern ein auf die Chronopathologie angepasster Spiegel effektiver sein kann [5].

## Hormone

Der bevorzugte Zeitpunkt der oralen Gabe von Glucocorticoiden ist morgens (oder  $\frac{2}{3}$  der Dosis morgens und  $\frac{1}{3}$  um 15 Uhr). Somit wird die Suppression der Nebennierenrindenhormone (feedback) minimiert. Dies liegt daran, dass morgens der körpereigene Cortisonspiegel ebenfalls erhöht ist [4]. Will man hingegen einen Hemmtest durchführen, erfolgt die Applikation selbstverständlich spät am Abend.

Bei Anwendung im Falle rheumatoider Erkrankungen mit morgendlicher Gelenksteifigkeit existieren retardierte Fertigarzneimittel, die bei abendlicher Verabreichung eine Freisetzung sehr früh morgens gewährleisten.

Auch die Regulation der Schilddrüsenhormone folgt einem zeitlichen Muster. TSH, das T3 und T4 aus der Schilddrüse freisetzt, sowie T3 beginnen um Mitternacht zu steigen und erreichen das Maximum in den frühen Morgenstunden. Wenn nun Thyroxin substituiert werden muss, wird eine morgendliche Gabe vor dem Frühstück bevorzugt. Hintergrund ist die bessere Aufnahme des Wirkstoffes auf nüchternen Magen, sowie – wie bei Cortison – die potentiell geringere Beeinflussung des TSH-Spiegels durch die negative Rückkopplung an der Hypophyse. Falls Patienten jedoch über Schläppheit klagen, kann eine abendliche Gabe von Vorteil sein: Hier wird laut neuesten Untersuchungen die nächtliche TSH-Spitze gekappt, die T3- und T4-Werte sind erhöht und der Patient fühlt sich besser [7].

## Magen-Darm-Mittel

Die Säureproduktion im Magen-Darm-Trakt beginnt in den frühen Abendstunden zu steigen, erreicht spät abends ein Maximum und fällt im Laufe des Morgens wieder ab. Aus diesem Grund liegt eine abendliche Gabe säureblockender Mittel nahe. Im Falle der Protonenpumpenhemmer (PPI) ist dies jedoch nicht der Fall. Untersuchungen mit Omeprazol und Lansoprazol haben gezeigt, dass eine morgendliche Gabe die Maximalkonzentration erhöht und so die Hemmung der Säureproduktion verstärkt wird. Auch das 24-Stunden-Profil des intragastralen pH-Wertes fällt bei morgendlicher Gabe positiver aus. Grund dafür ist, dass nicht nur, wie erwähnt, die Maximalkonzentration steigt, sondern die Bioverfügbarkeit erhöht wird – also wie viel Wirkstoff überhaupt im Körper ankommt. Verantwortlich hierfür ist neben der besseren Aufnahme der PPIs am Morgen auch die Tatsache, dass aufgrund der höheren Säureproduktion bei abendlicher Gabe vermutlich mehr Wirkstoff zerstört wird und dies zusätzlich die Bioverfügbarkeit erniedrigt [5].

## Analgetika – Antirheumatika

Die Magendurchblutung ist morgens erhöht – so führt eine morgendliche Gabe von **nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)** dazu, dass die Resorption und die Maximalkonzentration erhöht sind. Wie in Studien belegt, zeigte sich im Gegensatz zu einer abendlichen Gabe von retardierten Präparaten (Indomethacin und Ketoprofen) eine Erhöhung der Nebenwirkungsrate (gastrointestinal sowie zentralnervös). Die Rate der Studienabbrucher war ebenfalls um das Zwei- bis Dreifache erhöht [2].

Wenn möglich, sollte die Einnahme also entsprechend angepasst werden, jedoch immer das patientenindividuelle Schmerzempfinden mit einbezogen werden. Wenn beispielsweise abendliche Symptome vorherrschen, kann eine Gabe gegen 13 Uhr optimal sein. Bei einer morgendlichen oder konstanten Symptomatik mit Entzündungskomponente ist eine abendliche Gabe zu bevorzugen [2].

**Metamizol** zeigt seine beste Wirkung nach morgendlicher Verabreichung [4].

Tabelle 3:

Günstige Tages- und Nachtzeiten für die Gabe von Arzneimitteln

Arzneimittel	Indikation	Empfohlener Einnahmezeitpunkt
Prednison, Prednisolon	Asthma	$\frac{2}{3}$ der Dosis morgens
Theophyllin (Retardpräparate)		$\frac{2}{3}$ der Dosis abends
Salbutamol		$\frac{1}{3}$ der Dosis morgens
Acetylsalicylsäure	rheumatoide Erkrankungen	abendliche Gabe besser verträglich
Hydrocortison	M. Addison	$\frac{2}{3}$ der Dosis am Morgen
Dexamethason	Hemmtest	Gabe gegen 23.00 Uhr
Standardheparin	Antikoagulation	s.c.-Injektionen jeweils um 4:00 und 16:00 Uhr sehr effektiv
niedermolekulares Heparin		Wirkung unabhängig von der Zeit
Propranolol	Angina pectoris	Einmalgabe gegen 8:00 Uhr empfohlen
Diltiazem	Prinzmetal-Angina	morgendliche Gabe empfohlen
Hepatitis-B-Impfstoff	Impfung	Impfung am Nachmittag wirksamer

### Fazit

- Chronotherapie gewährleistet nicht nur, dass die richtige Menge der richtigen Substanz an das richtige Zielorgan gelangt, sondern dass dies auch zur richtigen Zeit geschieht [5]. Damit werden sowohl Nebenwirkungen vermieden als auch die Wirkung verbessert [2].
- Ein möglichst konstanter 24-Stunden-Wirkspiegel (Steady State) muss nicht immer vorteilhaft für die Dauertherapie sein. Ein auf die Chronopathologie angepasster Spiegel kann effektiver sein [5].

## Literatur

- [1] Bechtold DA, Gibbs JE, Loudon AS: Circadian dysfunction in disease, Review. Trends Pharmacol Sci 2010; 31: 191-8
- [2] Levi F, Schibler U: Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2007; 47: 593-628
- [3] Paschos GK, Baggs JE, Hogensch JB et al.: The role of clock genes in pharmacology. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2010; 50: 187-214
- [4] Koch HJ, Raschka C: Grundlagen und praktische Anwendung der Chronopharmakologie. Hessisches Ärzteblatt 2/2002
- [5] Lemmer B: Zirkadiane Rhythmen und klinische Phamakologie. Internist 2004; 45: 1006-20
- [6] Dallmann R, Brown SA, Gachon F: Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2014; 54: 339-61
- [7] Bolk N, Visser TJ, Nijman J et al.: Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. Arch Intern Med 2010; 170: 1996-2003
- [8] Wallace A, Chinn D, Rubin G: Taking simvastatin in the morning compared with the evening: randomised controlled trial. BMJ 2003; 327: 788
- [9] Chronopharmakologie: Therapie im Takt der inneren Uhr 13/2013. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=45785>
- [10] Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J et al.: Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. J Hypertens 2002; 20: 2183-9

## Neue orale Antikoagulantien (NOAK) und Gerinnungstests

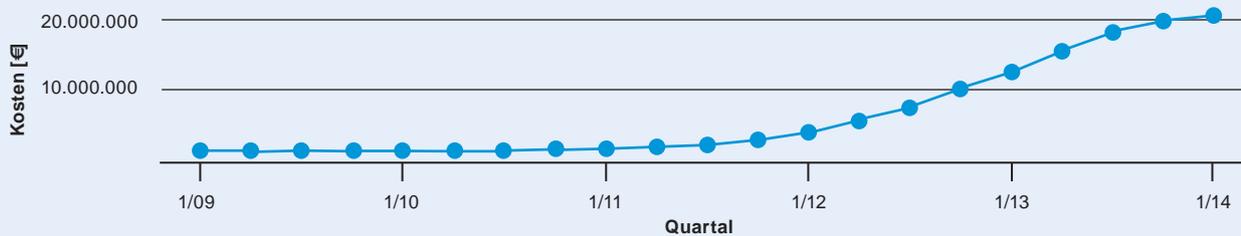
*Die in steigendem Ausmaß verordneten neuen oralen Antikoagulantien beeinflussen alltäglich verwendete Laborparameter der Hämostase. Folgender Beitrag beschäftigt sich mit der Frage, was bei welcher Wirkstoffgruppe zu beachten ist und ob es Tests gibt, die sich zur Ermittlung der NOAK-Wirkstoffspiegel eignen. Der Text wurde in Abstimmung mit den Landesverbänden der Krankenkassen und dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) erstellt.*

Die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) können in zwei verschiedene Wirkstoffklassen unterteilt werden, die unterschiedliche Auswirkungen auf die gängigen Gerinnungstests haben:

- direkte Faktor-Xa-Inhibitoren: Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) und Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>)
- direkte Thrombin-Inhibitoren: Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>)

## NOAK: Entwicklung der Verordnungskosten

Die Grafik zeigt eindrucksvoll, dass nach der Indikationserweiterung der NOAKs Ende 2011 die Kostenkurve nur in eine Richtung zeigt: stark nach oben. Allein im Jahr 2013 wurden Kosten in Höhe von rund 66 Millionen Euro verursacht, wohingegen für Vitamin-K-Antagonisten (wie Marcumar®) Kosten von nur etwas mehr als sieben Millionen Euro entstanden sind – und das bei der Behandlung von fast der doppelten Anzahl von Patienten.



Für folgende Indikationen sind die neuen oralen Antikoagulantien zugelassen:

### Indikationen

#### Wirkstoff/Präparat

**Prophylaxe** von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese

**Prophylaxe** venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen

**Behandlung** von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen

#### Rivaroxaban

Xarelto® 10 mg

X

Xarelto® 15 mg

X

X

Xarelto® 20 mg

X

X

#### Apixaban

Eliquis® 2,5 mg

X

X

Eliquis® 5 mg

X

#### Dabigatran

Pradaxa® 75 mg

X

Pradaxa® 110 mg

X

X

Pradaxa® 150 mg

X

Quelle: Fachinformation Stand 25.04.2014

## Mögliche Veränderungen gängiger Gerinnungsanalysen durch NOAK

### Quick-Wert

#### (Thromboplastinzeit = TPZ; Prothrombinzeit = PTZ)

Der Quick-Wert wird zur Überprüfung der Funktion des extrinsischen Gerinnungssystems verwendet (Faktor II, V, VII, X und Fibrinogen).

#### Veränderungen durch NOAK

Rivaroxaban und Apixaban hemmen den aktivierten Faktor X und beeinflussen somit auch die Ergebnisse des Quick-Tests (↓). Das Ausmaß der Auswirkungen hängt jedoch von der vorliegenden Wirkstoffkonzentration ab. In einer Studie an gesunden Probanden wurde zwei bis drei Stunden nach der Einnahme von Rivaroxaban eine Reduktion des Quickwertes um 20-30 Prozent beobachtet [1].

Auch Dabigatran kann als direkter Inhibitor von Thrombin (= Faktor IIa) das Ergebnis des Quick-Tests herabsetzen.

### International Normalized Ratio (INR)

Die Resultate des Quick-Tests sind stark vom verwendeten Reagenz (Thromboplastin) des jeweiligen Labors abhängig, deshalb wurde die INR (International Normalized Ratio) eingeführt. Die Standardisierung auf ein von der WHO deklariertes Standard-Reagenz ermöglicht einen Messwert, der reagenzunabhängig ist und die Zuordnung zu einheitlich definierten therapeutischen Zielbereichen (bei Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten) zulässt.

#### Veränderungen durch NOAK

Da die NOAK (vor allem Rivaroxaban) den Quick-Wert tendenziell herabsetzen, steigt im Umkehrschluss die INR (↑) bei Einnahme von NOAK.

→ Quick-Wert und INR wurden für das Monitoring von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) entwickelt und sind zur Überwachung und Therapiekontrolle der NOAK nicht geeignet.

### Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) dient zur Kontrolle der Funktion des intrinsischen Gerinnungssystems (Faktoren II, V, VIII, IX, X, XI, XII, Fibrinogen, Präkallikrein und hochmolekulares Kininogen).

#### Veränderung durch NOAK

Rivaroxaban und Apixaban bewirken durch die Hemmung von Faktor Xa eine Änderung des intrinsischen Gerinnungsablaufs und es kommt zu einer verzögerten Gerinnungsbildung. Damit wird die aPTT verlängert (↑). Die einmalige Gabe von 20 mg Rivaroxaban bewirkt eine Steigerung der aPTT um das 1,5- bis 1,8-Fache, nach zwölf Stunden ist jedoch kein Effekt mehr vorhanden [2]. Dabigatran beeinflusst (als Thrombin-Inhibitor) die aPTT noch stärker. Bei Patienten, die zweimal täglich 150 mg Dabigatran einnehmen, verlängert sich die aPTT um etwa das Zweifache. Selbst zwölf Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme bleibt die mittlere aPTT immer noch 1,5-fach erhöht [3]. Die Beurteilung einer verlängerten aPTT unter NOAK-Einnahme erfordert daher Informationen zum letzten Einnahmezeitpunkt.

→ Eine verlängerte aPTT kann ein Hinweis auf eine bestehende Überdosierung und Akkumulation bei NOAK, insbesondere vom Typ Dabigatran, sein. Auch die aPTT ist jedoch nicht dazu geeignet, um die Antikoagulation unter NOAK zu überwachen.

### Thrombinzeit (TZ, TT)

Die Thrombinzeit wird zur Überprüfung der Fibrinpolymerisation (letzter Schritt in der Gerinnungskaskade) ermittelt und gibt die Zeit von der Thrombinzugabe bis zur Gerinnung der Probe an. Eine Verlängerung der Thrombinzeit wird durch Thrombinhemmung (unfraktioniertes Heparin und direkte Thrombin-Inhibitoren) und bei Polymerisationsstörungen des Fibrins hervorgerufen.

#### Veränderung durch NOAK

Die Messung der Thrombinzeit ist nicht abhängig von der Aktivität des Faktors Xa, somit wird die Thrombinzeit durch Apixaban und Rivaroxaban nicht verändert. Dabigatran bewirkt als direkter Thrombin-Inhibitor eine Verlängerung der Thrombinzeit. Die Thrombinzeit reagiert sehr empfindlich auf die Wirkung von Dabigatran und zeigt in therapeutischen Konzentrationen eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung [4]. Sie ermöglicht jedoch nur eine quali-

tative Aussage, da bei höheren Dabigatran-Plasmaspiegeln ein Plateau erreicht wird [5]. Eine normale Thrombinzeit ist ein Hinweis auf die Abwesenheit einer klinisch relevanten antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran [6].

→ Eine Thrombinzeit im Normbereich schließt eine (noch vorhandene) Dabigatran-Wirkung eher aus. Die verlängerte Thrombinzeit ist zur Therapiesteuerung beziehungsweise zum Ausschluss einer Überdosierung ebenfalls nicht geeignet.

### Fibrinogenbestimmung (nach Clauss)

Bei der Fibrinogen-Bestimmung handelt es sich um eine Variante der Thrombinzeit-Bestimmung mit hoher Thrombinkonzentration, somit ist das Fibrinogen reaktionsbestimmend und die gemessene Thrombinzeit proportional zur ermittelten Fibrinogenkonzentration.

#### Veränderung durch NOAK

Die Faktor-Xa-Inhibitoren haben keine Auswirkung auf das Ergebnis der Fibrinogenbestimmung. Der direkte Thrombinhemmer Dabigatran kann die Aktivität des zugefügten Thrombins herabsetzen und die Resultate der Fibrinogenbestimmung können fälschlicherweise zu niedrig (↓) ausfallen. Die Ergebnisse sind laborabhängig und abhängig von der verwendeten Thrombinkonzentration.

→ Tiefe Fibrinogenspiegel unter Dabigatran-Einnahme sind mit Vorsicht zu interpretieren und gegebenenfalls zwölf Stunden nach der letzten Dabigatran-Einnahme zu überprüfen.

### Nachweis von D-Dimeren

D-Dimere sind Spaltprodukte des Fibrins, welche nach thromboembolischen Prozessen (Beinvenenthrombose, Lungenembolie) im Rahmen der reaktiven Fibrinolyse entstehen. Der Nachweis erfolgt mit Hilfe von Immunoassays, bei denen speziell hergestellte Antikörper an die Fibrinspaltprodukte binden. Die entstehenden Immunkomplexe können quantitativ bestimmt werden.

#### Veränderung durch NOAK

Der Labortest zur Messung von D-Dimeren wird weder durch direkte Faktor-Xa-Inhibitoren noch durch direkte Thrombin-Inhibitoren gestört.

→ Das Testverfahren zum D-Dimer-Nachweis wird durch die NOAK nicht beeinflusst.

Tabelle 1: NOAK und Gerinnungstests [7, 8]

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Quick-Wert	↓ bis ↓↓	↓	↓
PTZ (Prothrombinzeit)	↑ bis ↑↑	↑	↑
INR	↑ bis ↑↑	↑	(↑)
aPTT	↑(↑)	↑	↑↑
TT (Thrombinzeit)	↔	(↑)	↑↑↑↑
Fibrinogen nach Clauss	↔	↔	↓↓
D-Dimer	↔	↔	↔
ECT (Ecarin clotting time)	↔	↔	↑↑↑↑
Anti-Xa-Aktivität	↑↑↑	↑↑↑	↑ bis ↑

### Ist eine Therapieüberwachung (Gerinnungstests, Wirkspiegelbestimmung) von NOAK notwendig und möglich?

Für alle NOAK gibt es aufgrund der linearen Dosis-Wirkungsbeziehung festgelegte Dosierschemata. Eine patientenindividuelle Dosierung mit Hilfe von Gerinnungstests (analog Vitamin-K-Antagonisten, VKA) ist nicht vorgesehen.

Inzwischen sind spezifische Tests zur Bestimmung der Wirkstoffspiegel von NOAK verfügbar. Diese sind jedoch nicht für den routinemäßigen Einsatz vorgesehen, da bisher noch keine ausreichend gesicherten und klinisch relevanten Referenzbereiche für eine Spitzen- und Talspiegelbestimmung vorliegen und die Einschätzung der Messergebnisse, auch aufgrund der großen interindividuellen Variabilität der Plasmaspiegel, schwierig erscheint [8].

Es können sich jedoch Situationen ergeben, in denen die Plasmawirkstoffspiegelbestimmung der NOAK sinnvoll sein kann, zum Beispiel:

- akute Blutung und keine Information vom Patienten verfügbar (zum Beispiel bei Bewusstlosigkeit),
- vor Notfall- oder dringlichen Eingriffen zur Bestimmung des Restmedikamentenspiegels (Blutungsrisiko),
- Ausschluss einer Akkumulation bei Niereninsuffizienz.

Bei der Beurteilung von Wirkstoffspiegeln ist der Zeitpunkt der letzten Medikamenteneinnahme zu beachten (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2:**  
*Blutentnahmezeitpunkte zur Bestimmung der Spitzen- und Talspiegel unter NOAK [9, 10]*

Zeitpunkt der Blutabnahme (bezogen auf die letzte Tabletteneinnahme) zur Bestimmung der Spitzen- und Talspiegel bei NOAK			
	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Spitzenspiegel	2-4 h	3-4 h	2 h
Talspiegel	24 h	12 h	12 h*

\* Bei 1x täglicher Einnahme, wie bei der VTE-Prophylaxe, Messung des Talspiegels nach 24 h

Besteht die Gefahr einer Wirkstoffakkumulation oder der Verdacht auf Überdosierung, empfiehlt sich eine Talspiegelkontrolle [10, 11]. Das Risiko einer Akkumulation bei Niereninsuffizienz nimmt je nach Substanz in dieser Reihenfolge ab: Dabigatran > Rivaroxaban > Apixaban [7].

Im Talspiegel überschrittene Grenzwerte ausgewählter Gerinnungstests können bei Dabigatran auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hinweisen (vergleiche Tabelle 3). Für Rivaroxaban und Apixaban werden in den jeweiligen Fachinformationen bisher keine Laborwerte angegeben, die Rückschlüsse auf ein erhöhtes Blutungsrisiko zulassen [12, 13].

Nachfolgend werden je NOAK-Wirkstoffgruppe Testverfahren dargestellt, die in kritischen Situationen (akute Blutungen, Notfalleingriffe) zur Beurteilung des Blutungsrisikos herangezogen werden können.

## Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban und Apixaban)

- **Thromboplastinzeit (TPZ) oder Prothrombinzeit (PTZ)**  
Laut Angaben des Herstellers von Xarelto® (Rivaroxaban) eignet sich die Prothrombin-Zeit (gemessen in Sekunden) in Verbindung mit Neoplastin plus als Reagenz zum Monitoring [14]. Die PTZ (= TPZ) reagiert sensitiv und zeigt eine lineare Korrelation mit steigenden Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban [14]. Um die Ergebnisse interpretieren zu können, sollten jedoch die interindividuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen sowie der letzte Einnahmezeitpunkt berücksichtigt werden [16, 17].

- **Chromogener Anti-Faktor-Xa-Assay (zum Beispiel Biophen® DiXa-I, STA®-Liquid Anti-Xa und Technochrom® anti-Xa) [18-20]**

Der Anti-Faktor-Xa-Assay dient zur quantitativen Bestimmung von Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban) und muss wirkstoffspezifisch kalibriert werden. Da die Faktor-Xa-Bestimmung auch zur Kontrolle von Fondaparinux, unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin verwendet werden kann, können die Ergebnisse bei gleichzeitiger Applikation mehrerer Faktor-Xa-Inhibitoren verfälscht sein (Biophen® DiXa-I ist spezifisch für die Bestimmung von direkten Faktor-Xa-Inhibitoren). Dabigatran hat als Thrombin-Inhibitor keine Auswirkung auf die Ergebnisse der chromogenen Anti-Faktor-Xa-Bestimmung.

## Direkte Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran)

- **Hemoclot®-Thrombininhibitor-Assay (HTI)**  
Der Hemoclot®-Thrombininhibitor-Assay ist ein Gerinnungstest zur quantitativen Bestimmung von direkten Thrombin-Inhibitoren (z. B. Dabigatran, Hirudin). Er basiert auf der Hemmung einer definierten, konstanten Menge an Thrombin durch direkte Thrombin-Inhibitoren [21]. Die gemessene Zeit (dTT) bis zur Bildung des Gerinnsels ist proportional zur Plasmakonzentration in der Probe.

### ▪ Ecarin clotting time (ECT)

Bei der Ecarin clotting time handelt es sich um einen Gerinnungstest, der die quantitative Bestimmung von direkten Thrombin-Inhibitoren ermöglicht (zum Beispiel Dabigatranetexilat, Hirudin). Aufgrund fehlender Standardisierung können die Ergebnisse zwischen verschiedenen Laboren erheblich variieren. Der Test eignet sich nur zur quantitativen Bestimmung von Thrombin-Inhibitoren. Faktor-Xa-Inhibitoren haben auf die ECT keinen Einfluss.

### ▪ Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die aPTT wird durch Dabigatran verlängert und ermöglicht eine „grobe Abschätzung der Gerinnungshemmung“ [22]. Die Sensivität des aPTT-Tests ist jedoch limitiert und reicht für eine genaue Quantifizierung der Gerinnungshemmung, vor allem bei hohen Dabigatran-Plasmakonzentrationen, nicht aus.

**Tabelle 3: Grenzwerte von Gerinnungstests unter Dabigatran, die auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hinweisen können [22]**

Dabigatran Test (Talspiegelmessung)	VTE-Prävention 1 x tägl. 220 mg	Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien 2 x tägl. 150 mg
Hemoclot® (dTT* [ng/ml])	> 67	> 200
ECT (x-Faches der oberen Norm)	keine Daten	> 3
aPTT (x-Faches der oberen Norm)	> 1,3	> 2

\* Bei 1x täglicher Einnahme, wie z. B. bei der VTE-Prophylaxe, Messung des Talspiegels nach 24 h.

## Labortests zur Einschätzung des Blutungsrisikos unter NOAK im Bedarfsfall

### Rivaroxaban, Apixaban

- Prothrombinzeit gemessen in Sekunden mit Neoplastin plus als Reagenz (Rivaroxaban) → lineare Dosis-Wirkungsbeziehung, jedoch keine Korrelation mit aufgetretenen Blutungen [14]
- Chromogener Faktor-Xa-Assay → Bestimmung der Plasmawirkstoffspiegel\*, jedoch bisher keine evidenten Grenzwerte für ein erhöhtes Blutungsrisiko vorhanden

### Dabigatran

- Thrombinzeit = Normalwert → relevante Dabigatranwirkung nicht vorhanden
- Hemoclot®-Thrombininhibitor-Test → Bestimmung der Plasmawirkstoffspiegel\*
- Hemoclot® > 200 ng/ml oder ECT 3- bis 4-fach verlängert oder aPTT > 2-fach (> 80 s) im Talspiegel

} Hinweis auf ein erhöhtes Blutungsrisiko (Akkumulation)!

\* Cave: hohe interindividuelle Variabilität der Plasmaspiegel (Variationskoeffizient bei Dabigatran ca. 80 %, bei Rivaroxaban und Apixaban ca. 30-40 %) [8].

## Abrechnungsfähigkeit von Gerinnungstests und speziellen Untersuchungen/ Spiegelbestimmungen bei NOAK-Einnahme

Thromboplastinzeit und Prothrombinzeit können bei Bedarf nach folgenden GOP angefordert und erbracht werden:

PTT: **GOP 32112**

Quick-Wert/INR aus Plasma: **GOP 32113**

Quick-Wert/INR aus Kapillarblut: **GOP 32114**

Quick-Wert/INR im Akutfall in der Praxis (als Regeluntersuchung meist unwirtschaftlich): **GOP 32026**

Die speziellen Untersuchungen und Spiegelbestimmungen (chromogener Anti-Faktor-Xa-Assay, Hemoclot-Thrombin-inhibitor-Assay, Ecarin clotting time) sind üblicherweise den stationär versorgten Fällen vorbehalten und ambulant wenig sinnvoll; sie werden oft nur von spezialisierten Labors angeboten (GKV-Anforderung meist problematisch).

### Fazit

- NOAK beeinflussen alltäglich verwendete Laborparameter der Hämostase. Die Veränderung der herkömmlichen Gerinnungstests kann jedoch nicht zum Monitoring der NOAK verwendet werden, da sie keinen aussagekräftigen Rückschluss auf das aktuell vorliegende physiologische Gerinnungsvermögen zulässt.
- Routine-Gerinnungsanalysen können jedoch Anhaltspunkte für eine bestehende Überdosierung liefern und einen Hinweis auf das Vorliegen klinisch relevanter Wirkstoffdosen geben (Thrombinzeit verlängert → Dabigatran im Plasma). Um die Testergebnisse genauer bewerten zu können, ist die Kenntnis des letzten Einnahmezeitpunktes notwendig.
- Inzwischen sind spezifische Tests zur Plasmawirkstoffspiegel-Bestimmung der NOAK auf dem Markt. Diese sind jedoch nicht zum routinemäßigen Monitoring vorgesehen, sondern zur Überprüfung in Notfällen oder bei Verdacht auf eine Überdosierung/Akkumulation.
- Aktuell liegen keine ausreichend gesicherten und klinisch relevanten oder evidenzbasierten Referenzbereiche für Tal- und Spitzenspiegelbestimmungen vor, um die gemessenen Plasmawirkstoffspiegel hinsichtlich des Blutungsrisikos beziehungsweise des Risikos eines thromboembolischen Ereignisses genauer einschätzen zu können.
- Gerade wegen des fehlenden Routine-Gerinnungsmonitorings bei NOAK ist die sorgfältige Anamnese der Patienten auf vorhandene Kontraindikationen und Einschränkungen entscheidend, damit das Auftreten möglicher Komplikationen durch die Auswahl des geeigneten Wirkstoffs und der angemessenen Dosierung vermieden werden kann.
- Wichtige Parameter, die vor der Verordnung von NOAK berücksichtigt werden sollten, sind neben der Nieren- und Leberfunktion vor allem Alter, Körpergewicht, Begleitmedikation und gastrointestinale Erkrankungen der Patienten.

## Literatur

- [1] Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A et al.: Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res* 2012; 129: 492-8
- [2] Baglin T, Keeling D, Kitchen S: Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: guidance from British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2012; 159: 427-9
- [3] Stangier J, Nehmiz G, Reilly P et al.: Pharmacokinetics und pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran in a dose finding trial in atrial fibrillation (abstract). *J Thromb Haemost* 2005; 3 (Suppl 1): OR271.
- [4] van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al.: Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-27. <http://www.schattauer.de/de/magazine/uebersicht/zeitschriften-a-z/thrombosis-and-haemostasis/contents/archive/issue/special/manuscript/12883/download.html>
- [5] Expertengruppe „Dabigatran and Anesthesiology“: Anwendung von Dabigatran in der Anästhesiologie. [Online] Oktober 2013. [Zugriff: 12. Mai 2014.] [http://www.sgar-ssar.ch/fileadmin/user\\_upload/Dokumente/Infos\\_zu\\_Medis/131107\\_Anwendung\\_von\\_Dabigatran\\_in\\_der\\_An%C3%A4sthesiologie\\_D\\_final.pdf](http://www.sgar-ssar.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/Infos_zu_Medis/131107_Anwendung_von_Dabigatran_in_der_An%C3%A4sthesiologie_D_final.pdf)
- [6] Labor Enders. Dabigatran, Thrombinzeit. [Online] [Zugriff: 12. Mai 2014.] <http://www.labor-enders.de/dabigatran.html>
- [7] Epple C, Steiner T: Therapie von Blutungskomplikationen bei Antikoagulationstherapie. *Arzneimitteltherapie* 2012; 30: 338-48. <https://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/20fortbildung/20praxis/88arzneimitteltherapie/1211.pdf>
- [8] Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie: Neue orale Antikoagulantien. [Online] 27. Februar 2013. [Zugriff: 12. Mai 2014.] <http://www.oeglmkc.at/oak/>
- [9] Barthels M: Das Gerinnungskompodium, Seite 808. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, Dezember 2012
- [10] Ringwald J: NOAK im klinischen Alltag. *Transfusionsmedizin UK Erlangen*. [Online] Mai 2014. [Zugriff: 22. Mai 2014.]
- [11] Lindhoff-Last E: Labor-Monitoring neuer plasmatischer Gerinnungshemmer, Seite 10. KGU Gefäßzentrum Frankfurt am Main. [Online] 25.02.2012. [Zugriff: 23. Mai 2014.] [http://www4.asklepios.com/asklepiosCMS/webpageUpload/707-393619\\_\\_LINDHOFF-LAST\\_Monitoring\\_neue\\_Antikoagulantien\\_Hamburg.pdf](http://www4.asklepios.com/asklepiosCMS/webpageUpload/707-393619__LINDHOFF-LAST_Monitoring_neue_Antikoagulantien_Hamburg.pdf)
- [12] Fachinformation Xarelto® 20 mg Filmtabletten. [Online] Bayer Pharma AG, November 2013. [Zugriff: 22. Mai 2014.] <http://www.antithrombose.de/datafiles/wdcms/fachinformationen/Xarelto-20mg-Filmtabletten.pdf>
- [13] Fachinformation Eliquis® 5 mg. [Online] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, April 2014. [Zugriff: 22. Mai 2014.] <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/014392>
- [14] Broschüre: Alles auf einen Blick, Gerinnungstests, S. 12. [Online] Bayer Vital GmbH, Dezember 2012. [Zugriff: 07. Mai 2014.] [http://www.antithrombose.de/media/upload/files/2013/06/18/Folder\\_Alles\\_auf\\_einen\\_Blick\\_Dez\\_2012.pdf](http://www.antithrombose.de/media/upload/files/2013/06/18/Folder_Alles_auf_einen_Blick_Dez_2012.pdf)
- [15] Koscielny J, Bayer-Westendorf J, von Heymann C et al.: Blutungsrisiko und Blutungsnotfälle unter Rivaroxaban. *Hämostaseologie* 2012; 32: 288. <http://www.schattauer.de/de/magazine/uebersicht/zeitschriften-a-z/haemostaseologie/inhalt/archiv/issue/1601/manuscript/18637.html>
- [16] Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL et al: Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Thromb Haemost* 2010; 32: 673-9
- [17] Mani H, Hesse C, Stratmann G et al.: Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost* 2011; 106: 1-9. [https://www5.medicine.wisc.edu/~williams/rivaroxaban\\_lab\\_effects\\_2013.pdf](https://www5.medicine.wisc.edu/~williams/rivaroxaban_lab_effects_2013.pdf)
- [18] CoaChrom Diagnostica. BIOPHEN® DiXa-I, Chromogene Methode zur Bestimmung von direkten Faktor-Xa-Inhibitoren (DiXa-I). [Online] CoaChrom Diagnostica GmbH, Wien, 17.04.2013. [Zugriff: 12. Mai 2014.] [http://www.coachrom.com/docs/hyp/221030\\_de.pdf](http://www.coachrom.com/docs/hyp/221030_de.pdf)
- [19] Stago. STA®-Rivaroxaban Calibrator & STA®-Rivaroxaban Control. [Online] Diagnostica Stago S.A.S., Mai 2012. [Zugriff: 5. Juni 2014.] <http://webde.stago.com/produkte-serviceleistungen/neue-produkte/detail/article/staR-rivaroxaban-calibrator-staR-rivaroxaban-control-ce-gekennzeichnet/>
- [20] Technoclone Diagnostics. TECHNOCHROM® anti-Xa (AT+) TECHNOCHROM®anti-Xa. [Online] Technoclone GmbH, Wien, Februar 2011. [Zugriff: 12. Mai 2014.] [http://www.technoclone.com/pdf/folder-deutsch/files/C002D-002\\_Technochrom%20anti-Xa-.pdf](http://www.technoclone.com/pdf/folder-deutsch/files/C002D-002_Technochrom%20anti-Xa-.pdf)
- [21] CoaChrom Diagnostica GmbH. HEMOCLOT THROMBIN INHIBITORS. [Online] 17. September 2013. [Zugriff: 07. Mai 2014.] [http://www.coachrom.com/docs/hyp/CK002K\\_de.pdf](http://www.coachrom.com/docs/hyp/CK002K_de.pdf)
- [22] Fachinformationen Pradaxa® 110 mg und 150 mg Hartkapseln. [Online] Boehringer Ingelheim International GmbH, Dezember 2013. [Zugriff: 22. Mai 2014.]

# Rezeptur Arzneimittel unter der Lupe

Rezeptur Arzneimittel werden gemäß einer ärztlichen Verschreibung patientenindividuell in der Apotheke hergestellt. Sie besitzen aufgrund diverser Vorzüge eine hohe Bedeutung für die medizinische Versorgung und können individuelle Behandlungslücken ausfüllen. Der folgende Beitrag wurde in Abstimmung mit den Landesverbänden der Krankenkassen und dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) erstellt.

In den relevanten Gesetzes- und Richtlinientexten (SGB V, AMG, AM-RL) ist der Begriff „Rezeptur Arzneimittel“ nicht definiert. Arzneimittel dürfen als Rezeptur verordnet werden (§ 11 Abs. 2 AM-RL). Damit haben GKV-Versicherte unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebots (§ 12 SGB V) und weiterer arzneimittelrechtlicher Vorgaben ebenso Anspruch auf eine Versorgung mit Rezeptur Arzneimitteln wie mit Fertigarzneimitteln.

Der ärztlich verordnete Gesamtumsatz an Arzneimitteln belief sich 2012 in Baden-Württemberg auf insgesamt rund vier Milliarden Euro. Knapp 316 Millionen Euro dieses Gesamtumsatzes (circa acht Prozent) wurden durch Rezepturverordnungen verursacht [1].

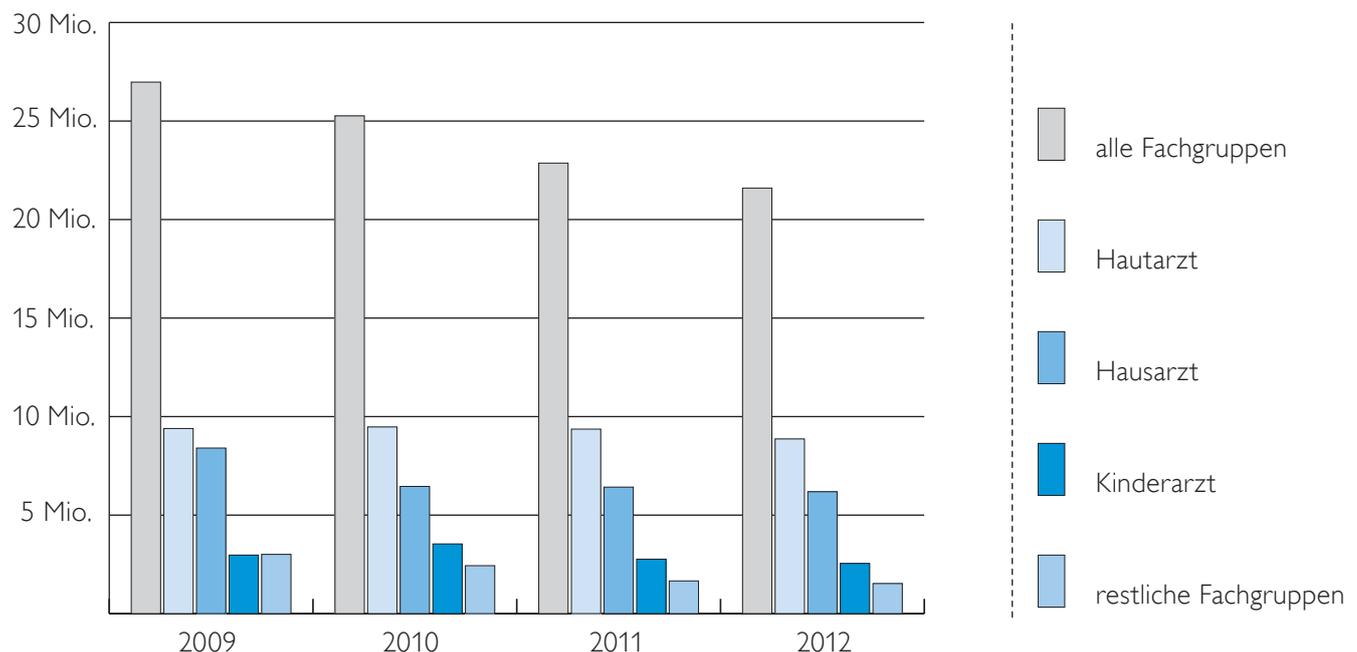
Der Fokus dieses Artikels liegt auf **allgemeinen Rezepturen** (Salben, Kapseln, Augentropfen). Dieser Posten verursachte 2012 Kosten in Höhe von rund 22 Millionen Euro. Die restlichen 294 Millionen Euro entfielen auf parenterale Lösungen (zum Beispiel Zytostatika und parenterale Ernährung; 285 Millionen Euro) sowie Drogensubstitution (etwa neun Millionen Euro).

2012 waren am Umsatzvolumen allgemeiner Rezepturen Hautärzte mit 46 Prozent, Hausärzte mit 32 Prozent und Kinderärzte mit circa 13 Prozent beteiligt.

Betrachtet man jedoch die durchschnittlichen Kosten je Rezepturverordnung, so ergibt sich ein anderes Bild: Die Hautärzte wiesen 2012 mit durchschnittlich 17 Euro den geringsten Umsatz je Verordnung auf, wobei sich im Bereich Fertigarzneimittel-Dermatika die durchschnittlichen Kosten auf rund 27 Euro beliefen.

Die Hausärzte folgten mit 25 Euro und die Kinderärzte mit durchschnittlich 26 Euro je Rezepturverordnung.

Grafik 1: Verordnungskosten [€] bestimmter Fachgruppen in Baden-Württemberg (nur allgemeine Rezepturen)



Quelle: MDK BW



## Leistungsrechtliche Aspekte

### Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV

Da GKV-Versicherte nach § 31 SGB V auch Anspruch auf Versorgung mit Rezepturarzneimitteln haben, gelten die Ausschlüsse gemäß § 34 SGB V entsprechend. Das bedeutet, dass nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel für Erwachsene sowie für Jugendliche ohne Entwicklungsstörung nach dem vollendeten 12. Lebensjahr nicht zu Lasten der Krankenkasse verordnet werden dürfen.

### Fallbeispiel 2: Verordnung für einen 56-jährigen Patienten

**Rp.** (Bitte Leerräume durchstreichen)

<input type="checkbox"/> aut <input type="checkbox"/> idem	Clotrimazol	2,0 g
<input type="checkbox"/> aut <input type="checkbox"/> idem	Macrogolsalbe DAC	ad 100,0 g

S: 2x täglich dünn auf die erkrankte Hautstelle auftragen.

aut  
 idem

Bei Arbeitsunfall auszufüllen!

Unfalltag	Unfallbetrieb oder Arbeitgebnummer
-----------	------------------------------------

Abgabedatum in der Apotheke

➔ Das Rezepturarzneimittel ist nicht zu Lasten der Krankenkasse ordnungsfähig, da es sich um ein nicht verschreibungspflichtiges Arzneimittel für eine erwachsene Person handelt. Die Ausstellung eines Grünen Rezeptes ist jedoch möglich, sodass die Rezeptur zu Lasten des Patienten in der Apotheke hergestellt werden kann.

Ausnahmen von dieser Regelung bestehen jedoch unter anderem für Arzneimittel, die als Therapiestandard bei schwerwiegenden Erkrankungen in Anlage I AM-RL (OTC-Ausnahmeliste) genannt sind (siehe [www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de) » Verordnungen » Arzneimittel » Arzneimittel-Richtlinie).

Für die Rezeptur relevante Stoffe sind beispielsweise harnstoffhaltige Dermatika oder salicylsäurehaltige Zubereitungen [4], die bei Erfüllung bestimmter Anforderungen (siehe Fallbeispiel 3) zu Lasten der Krankenkasse verordnet werden dürfen.

Fallbeispiel 3: Ein Arzt verordnet für eine 20-jährige Patientin folgende Rezeptur.

**Rp.** (Bitte Leerräume durchstreichen)

<input type="checkbox"/> aut <input type="checkbox"/> idem	Urea pura	10,0 g
<input type="checkbox"/> aut <input type="checkbox"/> idem	Unguentum leniens	ad 200,0 g

S: 1-2x täglich befallene Stellen eincremen.

aut  
 idem

Bei Arbeitsunfall auszufüllen!

Unfalltag	Unfallbetrieb oder Arbeitgebnummer
-----------	------------------------------------

Abgabedatum in der Apotheke

➔ Die Rezeptur darf zu Lasten der Krankenkasse verordnet werden, wenn folgende Punkte (nach OTC-Ausnahmeliste) erfüllt sind:

- Der Harnstoffgehalt beträgt 5 %.
- Die Diagnose „Ichthyose“ liegt vor.
- Es sind keine weiteren therapeutischen Alternativen für den Patienten indiziert.

Eine Übersicht über die Verschreibungspflicht häufig verwendeter Rezeptur-Ausgangssubstanzen finden Sie auf unserer Homepage unter [www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de) » Verordnungen » Arzneimittel » PDF „Rezeptur-Ausgangsstoffe“.

### Taxation von Rezepturen

In der Apotheke werden die Preise, die mit der jeweiligen Krankenkasse oder dem Patienten abzurechnen sind, individuell für jedes Rezepturarzneimittel taxiert. Gemäß der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) werden auf die Apothekeneinkaufspreise des/der Stoffs/Stoffe und des Fertigarzneimittels sowie auf das erforderliche Gefäß und die erforderliche Verpackung 90 Prozent Festzuschlag berechnet. Hinzu kommt ein Rezepturzuschlag (seitens der Apotheker oft fälschlicherweise als „Arbeitspreis“ bezeichnet), der beispielsweise bei Salben fünf Euro beträgt (bis zur Grundmenge von 200 g). Am Ende wird die Mehrwertsteuer in Höhe von 19 Prozent aufgeschlagen. Enthält die Rezeptur gereinigtes Wasser, kommt zusätzlich ein Qualitätszuschlag in Höhe von 0,77 Euro hinzu.





wird jedoch vollständig abgerechnet. In diesem Beispiel sollte also über eine mengenmäßige Anpassung der Rezeptur an die jeweils im Handel befindlichen Packungsgrößen des Fertigarzneimittels nachgedacht werden.

### Wirkstoff oder Fertigarzneimittel zur Rezepturherstellung?

Der unbestreitbare Vorteil von Rezepturen ist die Möglichkeit der Verordnung von Arzneimitteln, für die kein Fertigarzneimittel zur Verfügung steht. Ist man in der Verordnungspraxis jedoch mit dem umgekehrten Fall konfrontiert, steht also für die vorgesehene Rezeptur kein entsprechender Wirkstoff zur Verfügung, kann man auf ein Fertigarzneimittel als Ausgangsbasis für die Rezeptur zurückgreifen. Stehen beide Varianten zur Auswahl, sollte man sich im Sinne der Wirtschaftlichkeit für den preisgünstigeren Weg entscheiden.

Der Unterschied: Ist der Wirkstoff verordnet, ist die Apotheke dazu verpflichtet, daraus die Rezeptur herzustellen. Ist stattdessen ein Fertigarzneimittel auf dem Rezept angegeben, darf die Apotheke dieses als Grundlage zur Rezepturherstellung verwenden. Dieser Unterschied hat zwar therapeutisch kaum eine Auswirkung, kann jedoch zum Teil große preisliche Unterschiede bedeuten. Im Sinne der Wirtschaftlichkeit nach § 12 SGB V ist daher in den meisten Fällen die Wirkstoffverordnung zu bevorzugen.

#### Fallbeispiel 6

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)	
<input type="checkbox"/> auf idem	Sildenafil 5 mg
<input type="checkbox"/> auf idem	Lactose q.s.
<input type="checkbox"/> auf idem	Dentur tales doses Nr. CC 3x tgl. 1 Kapsel
<input type="checkbox"/> Abgabedatum in der Apotheke	
Bei Arbeitsunfall auszufüllen!	
Unfalltag	Unfallbetrieb oder Arbeitgebnummer

ODER

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)	
<input type="checkbox"/> auf idem	Revatio® 5 mg
<input type="checkbox"/> auf idem	Lactose q.s.
<input type="checkbox"/> auf idem	Dentur tales doses Nr. CC 3x tgl. 1 Kapsel
<input type="checkbox"/> Abgabedatum in der Apotheke	
Bei Arbeitsunfall auszufüllen!	
Unfalltag	Unfallbetrieb oder Arbeitgebnummer

→ Die Rezeptur mit der Wirkstoffverordnung liegt preislich bei rund 300 Euro. Die Kosten für die Rezeptur, bei der das Fertigarzneimittel verordnet ist, belaufen sich auf knapp 1.000 Euro, da das Fertigarzneimittel im Einkauf deutlich teurer ist als der reine Wirkstoff.

### Therapeutische Konzentration sinnvoll?

Verordnungen, die verschreibungspflichtige Bestandteile in zu geringer therapeutischer Konzentration aufweisen, sind prinzipiell zu vermeiden, da hierbei der therapeutische Nutzen in Frage steht.

#### Fallbeispiel 7

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)	
<input type="checkbox"/> auf idem	Dexamethason mikr 0,0003 g
<input type="checkbox"/> auf idem	Panthenol 5% Lichtenst. Loe. 5,0 g
<input type="checkbox"/> auf idem	Xylometazolin HCl 0,1% ad 20,0 g
<input type="checkbox"/> Abgabedatum in der Apotheke	
Bei Arbeitsunfall auszufüllen!	
Unfalltag	Unfallbetrieb oder Arbeitgebnummer

→ Der verschreibungspflichtige Wirkstoff Dexamethason ist in dieser Rezeptur mit einer Konzentration von 0,0015 % verordnet. Im Wirkstoffdossier „Dexamethason“ der Gesellschaft für Dermopharmazie ist eine therapeutische Konzentration von 0,01–0,05 % in Salben, Cremes und Lösungen angegeben. Somit ist die Verordnung dieses Wirkstoffs fragwürdig und als unwirtschaftlich anzusehen.

### Künstliche Verordnungsfähigkeit

Als unwirtschaftlich gelten auch Rezepturen, die verschreibungspflichtige Bestandteile (zum Beispiel Konservierungsmittel) nur zur Schaffung der Verordnungsfähigkeit (für Erwachsene und Jugendliche ohne Entwicklungsstörungen ab zwölf Jahren) enthalten.

Auch die Aufwertung nicht ordnungsfähiger Produkte (beispielsweise Medizinprodukte ohne Qualitätsnachweis) durch den Zusatz geringwirksamer Stoffe zu einem Arzneimittel ist als unwirtschaftliche Verordnung zu werten.



## Fazit

- Rezeptur Arzneimittel besitzen aufgrund der individuellen Gestaltungsmöglichkeit eine hohe Bedeutung für die medizinische Versorgung.
- Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass ein Rezeptur Arzneimittel in einer Darreichungsform verordnet werden kann, für die es kein vergleichbares Fertigarzneimittel gibt. Ebenso erwähnenswert ist die Kombination von Wirkstoffen, die synergistisch zum gewünschten Therapieerfolg führen.
- Rezeptur Arzneimittel dürfen nicht zur Umgehung von Verordnungsausschlüssen (zum Beispiel bei Arzneimitteln im Off-Label-Use oder bei nicht-verordnungsfähigen Medizinprodukten) benutzt werden, da dies nicht ihrer eigentlichen Bestimmung entspricht.
- Außerdem sind unwirtschaftliche Rezepturen (zum Beispiel durch Verwendung teurer Fertigarzneimittel oder zu geringer Wirkstoff-Konzentrationen) zu vermeiden.

## Literatur

- [1] Daten der Arzneimittelauswertungen wurden vom MDK Baden-Württemberg, Abteilung Ordnungscontrolling, Leiterin: Frau Dr. Petra Walter, bereitgestellt
- [2] Standardisierte Rezepturen – Formelsammlung für Ärzte, Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, ISBN: 978-3-7741-1239-1, Art. Nr.: 00011501, [www.govi.de](http://www.govi.de)
- [3] [www.dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de](http://www.dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de)
- [4] OTC-Ausnahmeliste, Stand Juni 2013
- [5] DAC/NRF-Rezepturhinweise: Metoclopramid
- [6] Gesellschaft für Dermopharmazie, Wirkstoffdossiers Triamcinolonacetat, Betamethasonvalerat
- [7] „Jomol-Urteil“, BSG, 23.07.1998 – B 1 KR 19/96 R
- [8] „Dronabinol/Cannabinol-Urteil“, BSG, 27.03.2007 – B 1 KR 30/06 R
- [9] „Dronabinol/Megestat-Urteil“, BSG, 13.10.2010 – B 6 KA 48/09 R

# Interaktion von Johanniskrautextrakt und Digoxin

*Folgende Frage eines hausärztlichen Internisten erreichte uns aus der Praxis: Mein Patient erhält beta-Acetyldigoxin zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern. Unter Dosierungen von 0,3 mg/d oder 0,4 mg/d liegen die Plasmakonzentrationen nur im unteren Zielbereich. Eine beeinträchtigte Compliance halte ich für ausgeschlossen. Was kommt hierfür als Ursache in Betracht?*

Der Pharmakotherapie-Informationsdienst in Tübingen antwortet – muss jedoch zunächst rückfragen: Nimmt der Patient eventuell Johanniskrautextrakt ein?

Der anfragende Internist bestätigt: Ja, in der Tat. Das habe ich ihm selbst empfohlen.

## **Antwort des Beratungsdienstes**

Johanniskrautextrakt (St. John's wort, SJW) ist sehr wahrscheinlich die Ursache der unerwartet niedrigen Digoxin-Plasmakonzentrationen.

Eine CYP3A4-Induktion durch SJW ist gut bekannt. Digoxin wird dagegen kaum durch CYP3A4 metabolisiert. Dass SJW die Pharmakokinetik von Digoxin beeinflusst, ist daher erstaunlich. SJW induziert auch intestinales P-Glycoprotein (P-gp), ein Transportprotein für einige Fremdstoffe (wie Digoxin) [1-3], und führt so zu einer reduzierten Bioverfügbarkeit oral eingenommenen Digoxins. Eine solche Induktion des intestinalen P-gp mit Reduktion der Digoxin-Plasmakonzentrationen wurde zuvor schon für Rifampicin gezeigt [4].

Wenn der Patient die SJW-Einnahme beendet, ist von einer Abnahme des Digoxin-Dosisbedarfs auszugehen, da sich dann die P-gp-Induktion zurückentwickeln wird. An die Reduktion der Digoxin-Dosis sollte dann gedacht werden, um eine Intoxikation zu vermeiden [5]. Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden.

## **Literatur**

- [1] Dürr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA et al.: St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. Clin Pharmacol Ther 2000; 68(6): 598-604
- [2] Gurley BJ, Swain A, Williams DK et al.: Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: comparative effects of St. John's wort, Echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. Mol Nutr Food Res 2008; 52(7): 772-9
- [3] Johne A, Brockmöller J, Bauer S et al.: Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (Hypericum perforatum). Clin Pharmacol Ther 1999; 66(4): 338-45
- [4] Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P et al.: The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. J Clin Invest 1999; 104(2): 147-53. Erratum: J Clin Invest 2002; 110(4): 571
- [5] Andelic S: [Bigeminy--the result of interaction between digoxin and St. John's wort]. Vojnosanit Pregl 2003; 60(3): 361-4

## ▣ Behandlungsmöglichkeiten der Alkoholabhängigkeit erweitert

Alkoholentwöhnungsmittel, wie sie bisher in Nummer 2 der Anlage III zur Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) aufgeführt sind, wurden umbenannt in „Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit“ sowie um Arzneimittel zur Reduktion des Alkoholkonsums ergänzt.

Zurzeit sind zwei Arzneimittel zur Alkoholentwöhnung auf dem Markt und nach den bisherigen Regelungen auch zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig. Die Wirkstoffe Acamprosat (Campral<sup>®</sup>) und Naltrexon (beispielsweise Adepend<sup>®</sup>) reduzieren nicht die Trinkmenge, sondern unterstützen die Abstinenz und reduzieren das Rückfallrisiko nach Alkoholzug.

Zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit wurde bereits am 25. Februar 2013 das Arzneimittel Selincro<sup>®</sup> mit dem neuen Wirkstoff Nalmefen zugelassen. Es ist für Patienten gedacht, deren Konsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (mehr als 60 g/Tag bei Männern, mehr als 40 g/Tag bei Frauen). Die Verordnung wird an eine psychosoziale Betreuung gekoppelt. Allerdings ist Selincro<sup>®</sup> bisher (Stand Juli 2014) in Deutschland noch nicht im Verkehr und wäre nach der bisherigen Regelung in Nummer 2 der Anlage III AM-RL von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV ausgeschlossen gewesen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat daher diese weitere Ausnahme vom Verordnungs Ausschluss mit einschränkenden Bedingungen zugelassen und Punkt 2b ergänzt.

*Aktueller Wortlaut in Anlage III AM-RL (Die Ergänzung ist fett gedruckt.)*

2. Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit,

a) ausgenommen zur Unterstützung der Aufrechterhaltung der Abstinenz bei alkoholkranken Patienten im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts mit begleitenden psychosozialen und soziotherapeutischen Maßnahmen.

**b) ausgenommen zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten, die auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen. Die Verordnung kann bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden. Die Einleitung darf nur durch in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.**

**Der Einsatz von Arzneimitteln zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit ist im Hinblick auf das therapeutische Gesamtkonzept besonders zu dokumentieren.**

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie.

---

## Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat geprüft, ob sich neben der Abstinenz auch eine Trinkmengenreduktion als Therapiestrategie zur Behandlung der Alkoholkrankheit etabliert hat. Er kam zu dem Ergebnis, dass die Trinkmengenreduktion als gleichrangiges Therapieziel neben einer Abstinenztherapie in Ausnahmefällen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit angesehen werden kann. Die Abstinenz ist weiterhin das vorrangige Therapieziel bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit.

Der G-BA geht davon aus, dass Therapiemöglichkeiten zur Abstinenz den Patienten innerhalb von drei Monaten zur Verfügung stehen, weshalb auch eine zwischenzeitliche Verordnung entsprechender Präparate zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums in der Regel längstens für drei Monate erforderlich wird. Im Sinne einer qualitätsgesicherten Anwendung darf dabei die Einleitung der Reduktion des Alkoholkonsums nur durch in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärzte erfolgen.

Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für vertretbar, die oben aufgeführte weitere Ausnahme (siehe 2b) von dem Verordnungsausschluss mit den einschränkenden Bedingungen zuzulassen.

## Anmerkung der Redaktion

Nach Auskunft der KBV ist die Verordnungsmöglichkeit dieser Arzneimittel nicht auf bestimmte ärztliche Fachgruppen wie Suchtmediziner oder Neurologen beschränkt. Jeder Arzt, der Erfahrung mit der Therapie alkoholabhängiger Patienten hat, darf diese Arzneimittel verordnen.

Unabhängig von der Ergänzung der Anlage III wird für den neuen Wirkstoff Nalmefen ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung im Rahmen der Erstattungsfähigkeit vom G-BA durchgeführt.

## Literatur

BAnz 12.05.2014 B1

Tragende Gründe vom 20.02.2014

## ▣ Praxisbesonderheit bei Arzneimitteln mit Zusatznutzen

*Seit dem Inkrafttreten des Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG) Anfang 2011 werden neue Arzneistoffe einer frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) unterzogen. Das Ausmaß eines hierbei möglicherweise festgestellten Zusatznutzens eines Arzneimittels bestimmt seinen Erstattungspreis. Folgender Beitrag wurde in Abstimmung mit den Landesverbänden der Krankenkassen und dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) erstellt.*

GKV-Spitzenverband und das betreffende pharmazeutische Unternehmen sollen spätestens sechs Monate nach dem Beschluss des G-BA zum jeweiligen Arzneimittel Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V abschließen. Neben der Höhe des Erstattungsbetrags **können** – nach Gesetzestext – diese Vereinbarungen auch vorsehen, dass Verordnungen der Arzneimittel bei denjenigen Indikationen, in denen der G-BA dem Wirkstoff einen Zusatznutzen zugesprochen hat, als Praxisbesonderheiten im Rahmen von Wirtschaftlichkeitsprüfungen gelten.

Zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Heftes war lediglich für die drei folgenden Arzneimittel in den Erstattungsvereinbarungen eine entsprechende Regelung zur Berücksichtigung als Praxisbesonderheit formuliert:

- Zytiga<sup>®</sup> (Wirkstoff: Abirateronacetat)
- Esbriet<sup>®</sup> (Wirkstoff: Pirfenidon)
- Brilique<sup>®</sup> (Wirkstoff: Ticagrelor) (**Cave!** Gilt nur für die Indikationen instabile Angina pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) (Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen) sowie Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) und perkutane Koronarintervention bei Patienten  $\geq 75$  Jahre, die nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht für eine Therapie mit Prasugrel + ASS infrage kommen, oder bei Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke oder ischämischem Schlaganfall in der Anamnese (auf Anhaltspunkten basierender nicht quantifizierbarer Zusatznutzen).

Entsprechend den Erstattungsvereinbarungen sind diese Arzneimittel ab dem ersten Behandlungsfall als Praxisbesonderheit nach § 106 Abs. 5a SGB V in dem Anwendungsgebiet mit einem Zusatznutzen laut G-BA-Beschluss anzuerkennen. Aus diesem Grund bedarf es bei diesen Arzneimitteln vor Anerkennung als Praxisbesonderheit im Rahmen von Wirtschaftlichkeitsprüfungen einer stichprobenhaften Überprüfung, ob die Voraussetzungen für einen Zusatznutzen im Einzelfall vorgelegen haben.

Verordnungen dieser Arzneimittel für Patienten, für die kein Zusatznutzen entsprechend dem Beschluss des G-BA besteht, sind nicht verpflichtend als Praxisbesonderheiten anzuerkennen. Dies gilt ebenso für die Verordnung von anderen Arzneimitteln mit nachgewiesenem Zusatznutzen, in deren Erstattungsvereinbarungen keine Regelung zur Berücksichtigung als Praxisbesonderheit getroffen wurde.

Somit gilt, dass auch bei der Verordnung von Arzneimitteln, deren Erstattungsbetrag im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vereinbart wurde, es weiterhin in jedem Einzelfall der Abwägung bedarf, ob die gewählte Verordnung im Hinblick auf die individuelle Patientensituation wirtschaftlich ist.

➔ Weitere Informationen: [www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de) » Verordnungen » Arzneimittel » Praxisbesonderheiten

---

# ■ Neues fälschungssicheres Betäubungsmittelrezept

*Im Februar 2013 hatten wir im [Verordnungsforum 25](#) über das neue fälschungssichere Betäubungsmittelrezept, BtM-Rezept, informiert und darauf hingewiesen, dass die alten BtM-Rezepte bis auf Weiteres ihre Gültigkeit behalten. In der Zwischenzeit weist die Bundesopiumstelle darauf hin, dass die alten BtM-Rezepte nur noch bis zum 31.12.2014 gültig sein werden.*

Dennoch sollen Ärzte alte BtM-Rezepte nicht unaufgefordert an die Bundesopiumstelle zurücksenden, um sie gegen neue BtM-Rezepte einzutauschen. Die alten BtM-Rezepte dürfen noch bis zum 31.12.2014 verwendet werden. Sollten zu diesem Zeitpunkt die alten BtM-Rezepte nicht aufgebraucht sein, müssen diese dann per Einschreiben an die Bundesopiumstelle zurückgesendet werden.

Das Verfahren für die Nachbestellung von BtM-Rezepten ändert sich grundsätzlich nicht. Mit jeder Lieferung erhalten die Ärzte – wie bisher – eine Folge-Anforderungskarte für neue BtM-Rezepte, die unbedingt für die Bestellung verwendet werden soll. Die Folge-Anforderungskarte wird in Zukunft mit einem Barcode versehen sein, der die Bearbeitung in der Bundesopiumstelle erleichtert und die Auslieferung der BtM-Rezepte erheblich beschleunigt.

Es ändert sich weder das Format noch die Papierdicke des Formulars. Mit einem Nadeldrucker ist die Bedruckung weiterhin problemlos möglich. Bitte beachten Sie, dass die Randleiste, an der die drei Rezeptblätter befestigt sind, von der rechten auf die linke Seite verlegt wurde. Daher muss für das neue BtM-Rezept die Praxissoftware aktualisiert werden. Nach Auskunft der Bundesopiumstelle sind die Anbieter der Praxissoftware bereits informiert.

Die Regelungen für das Ausfüllen der BtM-Rezepte ändern sich nicht.

➔ [Ausführliche Informationen zur Neugestaltung des BtM-Rezeptes finden Sie im \[Verordnungsforum 25\]\(#\), Seite 35. \[www.kvbawue.de\]\(http://www.kvbawue.de\) » \[Presse\]\(#\) » \[Publikationen\]\(#\) » \[Verordnungsforum\]\(#\)](#)

# Pneumokokken-Impfung: Wann verwende ich welchen Impfstoff?

Welcher Pneumokokken-Impfstoff soll bei welchem Patienten verabreicht werden? Diese Frage stellt sich in der Arztpraxis häufig. Seitdem die Zulassung von Prevenar 13<sup>®</sup> in den Jahren 2012 und 2013 schrittweise auf alle Altersstufen inklusive sechs bis 17 beziehungsweise 18 bis 49 Jahre erweitert wurde, scheint dieser Impfstoff gewissermaßen mit dem seit 2003 auf dem Markt befindlichen Pneumovax<sup>®</sup> 23 zu konkurrieren. Der folgende Artikel gibt Auskunft über die derzeitigen Impfeempfehlungen und über Verordnung und Abrechnung.

## Konjugat- versus Polysaccharidimpfstoff

Grundsätzlich besteht für Konjugatimpfstoffe (hier: Prevenar 13<sup>®</sup>, Synflorix<sup>®</sup>) gegenüber Polysaccharidimpfstoffen (hier: Pneumovax<sup>®</sup> 23) der Vorteil eines längerfristigen Immunschutzes (immunologisches Gedächtnis) sowie einer höheren Immunogenität. Diese kann insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern relevant sein, da das B-Zell-Immunsystem in diesem Alter noch unreif ist und die Konjugatimpfstoffe zusätzlich T-Zellen aktivieren [1].

Hingegen wird durch Pneumovax<sup>®</sup> 23 ein breiteres Serotypenspektrum abgedeckt als durch Prevenar 13<sup>®</sup>. Ob die klinische Schutzwirkung des einen oder des anderen Impfstoffs besser ist, lässt sich nach heutigem Kenntnisstand nicht abschließend beurteilen [2].

Vom Preisgefüge her ist zu beachten, dass der Verkaufspreis von Prevenar 13<sup>®</sup> derzeit mehr als doppelt so hoch ist wie der von Pneumovax<sup>®</sup> 23 (siehe Tabelle) [3].

## Standardimpfung

Säuglinge/Kleinkinder werden gemäß STIKO-Empfehlung mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prevenar 13<sup>®</sup>, Synflorix<sup>®</sup>) geimpft [4]. Die vier erforderlichen Impfdosen werden idealerweise im Alter von 2, 3, 4 und 11-14 Monaten verabreicht [4, 5]. Die Impfung sollte spätestens bis zum zweiten Geburtstag abgeschlossen sein. Eine Nachholimpfung für Kinder/Jugendliche im Alter zwischen zwei und 17 Jahren wird nicht empfohlen [4], diese ist außerdem nicht über die GOP 89118 A/B abrechenbar.

Für die (einmalige) Standardimpfung bei gesunden Personen **ab 60 Jahren** verweist Anlage 1 der Schutzimpfungsrichtlinie (SI-RL) auf eine Empfehlung der STIKO, wonach bei diesem Kollektiv weiterhin der Polysaccharidimpfstoff Pneumovax<sup>®</sup> 23 zu bevorzugen ist [2].

## Indikationsimpfungen

Bei den **Indikationsimpfungen** gilt laut Anlage 1 SI-RL, dass gefährdete Kleinkinder eine Impfung mit Konjugatimpfstoff erhalten sollen, das heißt mit Prevenar 13<sup>®</sup> oder – bis zum fünften Lebensjahr – mit Synflorix<sup>®</sup>. Bei fortbestehender Indikation kann ab zwei Jahren auch der Polysaccharidimpfung Pneumovax<sup>®</sup> 23 gegeben werden [5].

Bei Patienten, bei denen **Wiederholungsimpfungen** gegen Pneumokokken indiziert sind, ist es laut STIKO möglicherweise sinnvoll, sowohl mit Prevenar 13<sup>®</sup> als auch mit Pneumovax<sup>®</sup> 23 zu impfen, wobei bei bisher ungeimpften Personen die Impfung mit Prevenar 13<sup>®</sup> zuerst erfolgen sollte. Hingegen kann bei einem bereits mit Pneumovax<sup>®</sup> 23 geimpften Patienten eine Wiederholungsimpfung mit Prevenar 13<sup>®</sup> erfolgen [2].

Bitte beachten Sie, dass Wiederholungsimpfungen gegen Pneumokokken laut SI-RL nur bei angeborenen oder erworbenen Immundefekten sowie bei chronischen Nierenerkrankungen einschließlich nephrotischem Syndrom zulasten der GKV möglich sind. Der Impfabstand sollte fünf Jahre bei Erwachsenen und mindestens drei Jahre bei Kindern unter zehn Jahren betragen [5].

**Tabelle: Übersicht über zugelassene Pneumokokken-Impfstoffe. Wenn die Impfung zulasten der GKV erbracht werden kann, erfolgt die Verordnung immer über Sprechstundenbedarf.**

Impfstoff	Zulassung	Anwendung gemäß STIKO/SI-RL	Impfziffer	Preis für 10er-Packung
Synflorix® (Konjugatimpfstoff gegen 10 Serotypen)	ab 6 Wochen bis zum 5. Lebensjahr	Standardimpfung bei gesunden Säuglingen/Kleinkindern bis zum 2. Lebensjahr Indikationsimpfung* bis zum 5. Lebensjahr	89118 A/B 89120	630,50 €***
Prevenar 13® (Konjugatimpfstoff)	ab 6 Wochen	Standardimpfung bei gesunden Säuglingen/Kleinkindern bis zum 2. Lebensjahr Indikationsimpfung*	89118 A/B 89120 (R**)	668,42 €***
Pneumovax® 23 (Konjugatimpfstoff)	ab 2 Jahren	Standardimpfung bei gesunden Personen ab 60 Jahren Indikationsimpfung*	89119 89120 (R**)	283,17 €***

\* Indikationen gemäß Anlage 1 SI-RL: Immundefekte aller Art, chronische Krankheiten von Herz-Kreislauf, Atmungsorganen, Nieren, Stoffwechsel (z. B. Diabetes mellitus) und Nervensystem einschließlich Liquorfistel.

\*\* Auffrisch-/Wiederholungsimpfungen nur bei Immundefekten und chronischen Nierenkrankheiten.

\*\*\* Preis nach Lauer-Steuer (Stand 15.07.2014)

## Fazit

- Säuglinge/Kleinkinder (bis zum zweiten Lebensjahr) erhalten Prevenar 13® oder Synflorix® als Standardimpfung.
- Über-60-Jährige erhalten Pneumovax® 23 als Standardimpfung.
- Bei Indikationsimpfungen gefährdeter Kleinkinder sowie bei der Erstimpfung von Patienten mit Immundefekt oder chronischer Nierenerkrankung ist Prevenar 13® zu bevorzugen. Die Wiederholungsimpfung kann ab zwei Jahren mit Pneumovax® 23 durchgeführt werden.

## Literatur

- [1] <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=37748>
- [2] STIKO: Stellungnahme zur Impfung Erwachsener gegen Pneumokokken. Epidemiol Bull 2012; 7: 55-6
- [3] Lauer-Steuer, Stand 15.06.2014
- [4] STIKO: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut/Stand: August 2013. Epidemiol Bull 2013; 34: 313-44
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss: Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Schutzimpfungen nach § 20d Abs. 1 SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie/SI-RL) in der Fassung vom 21. Juni 2007/18. Oktober 2007, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2007, Nr. 224 (S. 8 154), zuletzt geändert am 05. Dezember 2013, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.02.2014 B1, in Kraft getreten am 28. Februar 2014

## § „The same procedure as every year?“ – Update zur Grippeimpfung

Bei der Auswahl, Verordnung und Abrechnung von Grippeimpfstoffen / -impfungen sind sowohl bundesweite als auch regionale Regelungen zu beachten, deren wiederholte Änderungen in den vergangenen zwei Grippesaisons oftmals zu Verwirrungen geführt haben. Erfreulicherweise konnten für dieses Jahr die Bezugswege für Grippeimpfstoffe vereinfacht werden. In der folgenden Fragen-Antworten-Sammlung erhalten Sie alle Informationen, um anschließend sagen zu können: „Eigentlich ist es doch ganz einfach!“

### Welchen Grippeimpfstoff muss ich verordnen?

Seitdem der Gesetzgeber auch bei Impfstoffen Rabattverträge eingeführt hat [1], ist eine freie Auswahl innerhalb der Grippeimpfstoffe nicht mehr gegeben. In Baden-Württemberg muss die Versorgung der Patienten je nach Region mit den in Tabelle 1 genannten Impfstoffen erfolgen.

**Tabelle 1: Rabattierte Grippeimpfstoffe in Baden-Württemberg (gültig für den Zeitraum 01.07.2013 – 30.06.2015)**

	Nordbaden	Südbaden	Nord-württemberg	Süd-württemberg
Impfstoff	Mutagrip <sup>®</sup> , Vaxigrip <sup>®</sup>	Influvac <sup>®</sup> , Xanaflu <sup>®</sup>	Influvac <sup>®</sup> , Xanaflu <sup>®</sup>	Influvac <sup>®</sup> , Xanaflu <sup>®</sup>
Hersteller	Sanofi Pasteur MSD GmbH	Abbott Arzneimittel GmbH	Abbott Arzneimittel GmbH	Abbott Arzneimittel GmbH

### Gibt es Ausnahmen, in denen ein nicht-rabattierter Grippeimpfstoff zulasten der GKV verwendet werden kann?

**Ja**, im medizinisch begründeten **Einzelfall**. Bei bekannten Allergien oder Unverträglichkeiten darf von den oben genannten Rabattimpfstoffen abgewichen werden. Die Verordnung eines nicht-rabattierten Impfstoffs ist mit einem „A“ zu kennzeichnen und abzuzeichnen.

### Muss auf dem Rezept der genaue Impfstoffname stehen?

**Ja**, jede Impfstoffverordnung muss **produktspezifisch** sein, das heißt sie muss den genauen Impfstoffnamen enthalten. Sogenannte indikationsbezogene Verordnungen (vormals auch als „produktneutrale“ Verordnungen bezeichnet) mit dem Wortlaut „Impfstoff gegen ...“ sind nach der jetzigen Rechtslage vorläufig nicht mehr zulässig.

### Über welchen Bezugsweg erhalte ich den Grippeimpfstoff, und wie erfolgt die Abrechnung?

Grippeimpfstoffe, die im Rahmen von Pflichtleistungen gemäß der Schutzimpfungsrichtlinie [2] verimpft werden, werden über **Sprechstundenbedarf** (SSB) bezogen (siehe Tabelle 2).

Bei den übrigen Personen, die nicht unter die Kriterien der Pflichtleistungen fallen (also Gesunde unter 60 Jahren ohne Impfindikation), kann die Impfung als Satzungsleistung gemäß der Empfehlung des baden-württembergischen Sozialministeriums erfolgen. Nach Rücksprache mit den gesetzlichen Krankenkassen dürfen rabattierte Influenza-Impfdosen für diese Satzungsleistungen ab jetzt wieder aus dem **Sprechstundenbedarfsbestand** entnommen werden (siehe Tabelle 2). Erfreulicherweise können wir Ihnen mitteilen, dass die baden-württembergischen Krankenkassen diese Regelung mit ihren Rabattvertragspartnern nicht nur für die Influenza-Saison 2014/15, sondern auch für die beiden Folgesaisons 2015/16 und 2016/17 vereinbaren konnten.

**Tabelle 2: Bezugswege (Verordnung) und Abrechnungsziffern bei der Grippeimpfung**

Art der Impfung	Patient	Verordnung	Abrechnung (Impfziffer)
Pflichtleistung (Standardimpfung)	Alle Patienten ab 60 Jahren	SSB	89111
Pflichtleistung (Indikationsimpfung)	Chronisch Kranke < 60 Jahren mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung, z. B. bei Asthma, COPD, Diabetes mellitus, MS, Immundefekt, Schwangerschaft  Bewohner in Alters- oder Pflegeheimen  Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können  Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko, z. B. medizinisches Personal, Beschäftigte in Einrichtungen mit Publikumsverkehr	SSB	89112
Pflichtleistung (Indikationsimpfung) nasal	Kinder zwischen 2 und 6 Jahren mit chronischer Krankheit (Indikation) und ohne Kontraindikation	Muster 16 auf Namen des Patienten*	89112 N

Art der Impfung	Patient	Verordnung	Abrechnung (Impfziffer)
Satzungsleistung (nur in Baden-Württemberg)	Personen < 60 Jahren ohne chronische Krankheit und ohne Impfindikation	SSB**	89133
Arbeitgeberleistung	Beschäftigte in Labors mit Kontakt zu Influenza-Viren	privat	privat

\* neue Regelung seit Juli 2014, die auch damit zusammenhängt, dass der nasale Grippeimpfstoff seit der Saison 2014/15 in Einzeldosen erhältlich ist. Zu Fluenz® Tetra siehe auch Abschnitt „Information zu speziellen Impfstoffen“.

\*\* neue Regelung (zwischen Januar und November 2013 mussten diese Impfstoffe über Muster 16 auf Namen des Patienten verordnet werden). Nicht-rabattierte Impfstoffe im Rahmen von Satzungsleistungen müssen weiterhin auf Namen des Patienten (Muster 16) verordnet werden

### Welche Impfziffer ist zu verwenden bei Patienten über 60 Jahren mit Indikation (zum Beispiel chronische Krankheit, siehe Tabelle 2, Zeile 2)?

In diesen Fällen hat die Impfziffer für die Standardimpfung (89111) Vorrang.

### Was ist zu tun, wenn ein Grippeimpfstoff nicht lieferbar ist?

Bitte klären Sie zunächst mit der Apotheke, ob der angebliche Lieferengpass nur vorübergehend ist und ob andere Apotheken den Impfstoff möglicherweise liefern können.

Wir als KV können lediglich Ihre Rückmeldungen über (voraussichtlich längerfristig) nicht-lieferbare Impfstoffe sammeln und diese zeitnah an die GKV weitergeben.

Die generelle Verordnung eines nicht-rabattierten Impfstoffs ist nur dann zulässig, wenn dieser von der GKV ausdrücklich freigegeben wurde. Dieser Fall kann eintreten, wenn ein Impfstoff entgegen den zwischen Krankenkasse und Hersteller vertraglich getroffenen Vereinbarungen längerfristig (über mehrere Wochen oder Monate) nicht lieferbar ist.

➔ Entsprechende Informationen können Sie unserer Homepage entnehmen: [www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de) » [Verordnungen](#) » [Allgemeines & Aktuelles](#)

### Informationen zu speziellen Impfstoffen

Folgende nicht-rabattierte Impfstoffe werden bei uns häufig angefragt. Deshalb listen wir hier ein paar Eckdaten zum Stellenwert dieser Impfstoffe auf. Bitte beachten Sie,

dass die Verordnung eines nicht-rabattierten Impfstoffs mit einem „A“ zu kennzeichnen und abzuzeichnen ist, wenn ein rabattierter Impfstoff zur Verfügung steht.

#### ■ Flud®

Der adjuvantierte Grippeimpfstoff Flud® ist nur für ältere Menschen ab 65 Jahren zugelassen, und zwar besonders für solche mit einem erhöhten Risiko für Influenza-assoziierte Komplikationen (siehe unter „Chronisch Kranke“ in Tabelle 2) [3]. Nach heutigem Kenntnisstand fehlt ein eindeutiger Nachweis, dass Flud® aufgrund der stärkeren Antikörperbildung auch zuverlässiger gegen Grippe schützt als nicht-adjuvantierte Impfstoffe [4, 5]. Auch für den oft propagierten, angeblich besseren Impfschutz bei älteren Patienten mit eingeschränkter Immunantwort liegen aufgrund methodisch mangelhafter Studien keine klinisch relevanten Belege vor [6]. Angaben des Herstellers zufolge werden lokale Impfreaktionen (Schmerz, Rötung, Schwellung) unter Flud® häufiger beobachtet [3, 5].

#### ■ Fluenz® Tetra

Seit Februar 2014 ist die STIKO-Empfehlung für den nasalen Grippeimpfstoff leistungsrechtlich in der Schutzimpfungsrichtlinie verankert [2, 7]. Demnach soll eine Grippeimpfung bei Kindern zwischen 2 und 6 Jahren mit Indikation (chronische Krankheit) und ohne Kontraindikationen (siehe Infobox) bevorzugt auf nasalem Wege durchgeführt werden. Aufgrund einer regionalen Vereinbarung mit der GKV erfolgt die Verordnung von Fluenz® Tetra (Einzeldosen) bei dem oben genannten Patientenkollektiv über Muster 16 (rosa Rezept) auf Namen des Patienten. Bitte beachten Sie, dass die Abrechnung über die GOP 89112 N nur bei 2- bis 6-jährigen Kindern möglich ist. Bei Kindern/Jugendlichen zwischen 7 und 17 Jahren ist die nasale Impfung aufgrund der fehlenden Überlegenheit gegenüber konventionellen Grippeimpfstoffen grundsätzlich unwirtschaftlich [8]. Für Erwachsene ist der Impfstoff nicht zugelassen [3].

#### ■ Influsplit™ Tetra

Influsplit™ Tetra zeichnet sich gegenüber trivalenten Impfstoffen durch die Anwesenheit eines vierten Influenza-Antigens (B/Brisbane/60/2008) aus. Laut einem Schriftwechsel des Herstellers kann der tetravalente Grippeimpfstoff älteren Menschen zugutekommen, da diese auch von schwerwiegenden Verläufen der Infektionen mit Influenza-B-Viren betroffen sein können. Die

STIKO spricht jedoch keine konkrete Empfehlung für tetravalente Grippeimpfstoffe aus, sondern verweist in Ihrer Impfeempfehlung lediglich auf einen „Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination“ – dies sind in der überwiegenden Zahl der Fälle trivalente Grippeimpfstoffe [9]. Die WHO wiederum „empfiehlt“ zwar das oben genannte B-Brisbane-Antigen für tetravalente Grippeimpfstoffe, die Empfehlung lautet aber nicht, dass grundsätzlich tetravalente Grippeimpfstoffe eingesetzt werden sollen [10].

Die Verwendung von Influxsplit™ Tetra in der Arztpraxis sollte auf begründbare Einzelfälle beschränkt bleiben (beispielsweise ältere Patienten mit klinischer Immunschwäche), die sorgfältig in der Patientenakte zu dokumentieren sind.

#### ■ Intanza®

Intanza® 15 µg ist ein Impfstoff für Personen ab 60 Jahren, der ausschließlich für die intradermale Verabreichung zugelassen ist [2]. Zwar können, von wenigen Ausnahmen (Fluad®, Influxsplit™ Tetra, Optaflu®) abgesehen, alle konventionellen Impfstoffe auch subkutan verabreicht werden [11]. Wenn jedoch bei einzelnen Patienten mit hohem Hämatomrisiko selbst auf subkutane Injektionen verzichtet werden soll, dann stellt Intanza® eine mögliche Option dar, die in solchen medizinisch begründbaren Ausnahmefällen zulasten der GKV eingesetzt werden kann.

➔ Weitere Informationen über Schutzimpfungen finden Sie auf [www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de) » Verordnungen » Schutzimpfungen. Die aktuelle Ausgabe der Schutzimpfungsrichtlinie finden Sie auf der Seite des G-BA: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) » Richtlinien

### Indikationen für die nasale Grippeimpfung gemäß Schutzimpfungsrichtlinie [2] speziell für das Alter von 2 bis 6 Jahren

Erhöhte gesundheitliche Gefährdung infolge eines dokumentierten Grundleidens wie

- chronische Krankheiten der Atmungsorgane (inklusive Asthma bronchiale),
- chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankheiten,
- Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen,
- chronische neurologische Krankheiten.

### Kontraindikationen für die nasale Grippeimpfung [3]

- Klinische Immunschwäche aufgrund von Erkrankungen oder infolge einer Therapie mit Immunsuppressiva (z. B. akute und chronische Leukämie, Lymphom, symptomatische HIV-Infektion, zelluläre Immundefekte und hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung),
- schweres Asthma,
- akutes Giemen.

### Fazit

- Die rabattierten Grippeimpfstoffe sind weiterhin zur ausschließlichen Versorgung der Patienten einzusetzen – es sei denn, medizinische Gründe sprechen für die Verordnung eines nicht-rabattierten Impfstoffs („A“-Kennzeichnung).
- Auf dem Rezept ist immer der Impfstoffname anzugeben.
- Impfstoffe für Pflichtleistungen werden wie bisher als Sprechstundenbedarf verordnet.
- Rabattierte Grippeimpfstoffe für Satzungsleistungen werden ebenfalls über Sprechstundenbedarf verordnet. Lediglich nicht-rabattierte Grippeimpfstoffe im Rahmen von Satzungsleistungen sind auf den Namen des Patienten (Muster 16) zu verordnen.
- Fluenz® Tetra kommt nur bei 2- bis 6-jährigen Kindern mit chronischer Erkrankung und ohne Kontraindikationen zum Einsatz und wird auf Namen des Patienten (Muster 16) verordnet.
- Bei Nichtlieferbarkeit eines rabattierten Grippeimpfstoffs können nicht-rabattierte Grippeimpfstoffe erst dann ohne Regressrisiko verordnet werden, wenn dies von der GKV offiziell so freigegeben wurde.

## § Impfpässe beim Deutschen Grünen Kreuz

### Literatur

- [1] § 132e Abs. 2 SGB V. Versorgung mit Schutzimpfungen
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Schutzimpfungen nach § 20d Abs. 1 SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie/SI-RL) in der Fassung vom 21. Juni 2007/18. Oktober 2007, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2007, Nr. 224 (S. 8 154), zuletzt geändert am 05. Dezember 2013, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.02.2014 B1, in Kraft getreten am 28. Februar 2014. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-847/SI-RL\\_2013-12-05.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-847/SI-RL_2013-12-05.pdf) (Zugriff am 30.04.2014)
- [3] [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
- [4] Adjuvantierter Grippeimpfstoff FLUAD – kein klinisch relevanter Vorteil belegt. *arznei-telegramm* 2007; 38(5): 48
- [5] STIKO. Saisonale Influenzaimpfung: Häufig gestellte Fragen und Antworten. Stand: 27.08.2013. [http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq\\_ges.html#f2464198](http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq_ges.html#f2464198) (Zugriff am 23.04.2014)
- [6] *arznei-telegramm* Arzneimitteldatenbank (atd). Bewertung: Influenza-(Grippe-)Impfstoff. Stand: 31.08.2013. [http://www.arznei-telegramm.de/db/wkstxt.php3?&knr=029411/407817&art=mono&nummer=Influenza%A7\(Grippe\)-Impfstoff&ord=uaw](http://www.arznei-telegramm.de/db/wkstxt.php3?&knr=029411/407817&art=mono&nummer=Influenza%A7(Grippe)-Impfstoff&ord=uaw) (Zugriff am 24.04.2014)
- [7] Neuerungen in der Schutzimpfungsrichtlinie. *Verordnungsforum* 2014; 30: 17-9
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie: Umsetzung STIKO-Empfehlungen August 2013. [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2586/2013-12-05\\_SI-RL\\_STIKO-Empfehlungen-08-2013\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2586/2013-12-05_SI-RL_STIKO-Empfehlungen-08-2013_TrG.pdf) (Zugriff am 17.03.2014)
- [9] Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut/Stand: August 2013. *Epidemiol Bull* 2013; 34: 313-44
- [10] WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza season. [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014\\_15\\_north/en/](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014_15_north/en/) (Zugriff am 23.04.2014)
- [11] Antikoagulation und Verabreichung von Impfstoffen. *Verordnungsforum* 2014; 30: 19-20

Mit der jeweiligen Vergütung für Schutzimpfungen ist neben der Impfleistung, der Aufklärung, der Impfberatung, der (Impf-)Anamnese, der Untersuchung zur Impffähigkeit auch die Dokumentation und Eintragung in den Impfpass oder Impfbescheinigung abgegolten.

Nicht enthalten in der Leistung ist die Ausgabe eines Impfpasses. Dieser kann als Service seitens der Praxis dem Patienten zur Verfügung gestellt werden oder gegen Gebühr abgegeben werden. Aufgrund des Kodex zur Freiwilligen Selbstkontrolle der Arzneimittelindustrie (FSA) sind Impfpässe zukünftig direkt beim Deutschen Grünen Kreuz kostenpflichtig erhältlich. Restbestände von Impfpässen sind vereinzelt noch bei einigen Außendienstmitarbeitern verschiedener Hersteller verfügbar.

**Unter folgendem Kontakt können Sie beim Deutschen Grünen Kreuz Impfpässe bestellen:**

Telefon 06421 293-0

Fax 06421 293-170

E-Mail [kundenservice@dgk.de](mailto:kundenservice@dgk.de)

[www.shop.dgk.de](http://www.shop.dgk.de) » Produktgruppen » Ausweise und Formulare » Ausweise

## § Aufnahme der MRSA-Eradikationstherapie als Leistung der HKP

*Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die Verordnung von häuslicher Krankenpflege (HKP) zum 1. Mai 2014 um die MRSA-Eradikationstherapie ergänzt und im Leistungsverzeichnis nach der Nummer 26 eine neue Nummer 26a eingefügt.*

Die Leistung ist verordnungsfähig im Rahmen der vertragsärztlich abrechenbaren Behandlung und Betreuung von MRSA-Trägern mit gesicherter Diagnose. In diesen Fällen können als Leistung zur MRSA-Eradikation im Rahmen der häuslichen Krankenpflege folgende Maßnahmen verordnet werden:

- Applikation einer antibakteriellen Nasensalbe oder eines antiseptischen Gels,
- Mund- und Rachenspülung mit antiseptischer Lösung,
- Dekontamination von Haut und Haaren mit antiseptischen Substanzen,
- täglicher Wäschewechsel und Desinfektion von Gegenständen, die mit Haut oder Schleimhaut Kontakt haben. (Diese Maßnahme kann nur verordnet werden, wenn kein Anspruch aus der Pflegeversicherung besteht. Die Prüfung hierzu erfolgt bei der Krankenkasse!)

Die Sanierung kann durch Pflegekräfte nach ärztlichem Sanierungsplan ambulant durchgeführt werden und dauert fünf bis sieben Tage. Nach erfolgloser Sanierung ist eine erneute Verordnung möglich.

Eine Verordnung kann auch durch Krankenhausärzte bis zum Ablauf des dritten auf die Entlassung folgenden Werktales erfolgen, wenn die Eradikationstherapie vor Entlassung des Patienten im Krankenhaus begonnen wurde und eine nahtlose Fortsetzung der Therapie durch die Verordnung der häuslichen Krankenpflege sichergestellt werden soll.

### Verordnungsvoraussetzungen

Die Maßnahme der HKP kann verordnet werden für Patienten, die in den letzten sechs Monaten vor der Erstsanierung stationär (mindestens vier zusammenhängende Tage Verweildauer) behandelt worden sind und zusätzlich mindestens zwei der nachfolgenden Risikokriterien aufweisen:

- Hautulcus / Gangrän / chronische Wunden / tiefe Weichteilinfektionen,
- Dialysepflichtigkeit,
- liegende Katheter (Harnblasenkatheter, PEG-Sonde),
- Antibiotikatherapie in den zurückliegenden sechs Monaten,
- chronische Pflegebedürftigkeit (mindestens Pflegestufe 1).

Die Leistung ist auch verordnungsfähig im Rahmen einer Eradikationstherapie im Vorfeld von geplanten invasiv-diagnostischen, interventionellen oder operativen Eingriffen, wenn die MRSA-Kolonisation im Krankenhaus festgestellt wurde.

### Anmerkung der Redaktion

Obwohl die entsprechenden Leistungen zur MRSA-Eradikationstherapie als HKP verordnungsfähig sind, sind von den anzuwendenden Präparaten nach wie vor nur die mupirocinhaltige Nasensalben Turixin<sup>®</sup> sowie als Reimport Bactroban<sup>®</sup> zur Elimination von Staphylokokken, einschließlich methicillinresistenter Stämme, aus der Nasenschleimhaut zugelassen und zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig!

Mund- und Rachenspüllösung sowie antiseptische Lösungen für Haut und Haare sind nur privat verordnungsfähig.

### Hintergrund

Es liegen dem G-BA keine Anträge seitens der Hersteller zur Aufnahme entsprechender Produkte in die relevanten Anlagen der Arzneimittel-Richtlinie vor.

BAnz AT 30.04.2014 B5

# ▣ Arbeitsunfähigkeits-Bescheinigung muss lückenlos ausgestellt werden

*Nach Information der KBV hat das Bundesversicherungsamt (BVA) darauf hingewiesen, dass Patienten immer wieder Schwierigkeiten haben, ihren Anspruch auf Krankengeldzahlung geltend zu machen. Dabei fehlt häufig nur ein Tag. Das Problem ist, dass der Anspruch auf Krankengeld laut Gesetz erst an dem Tag, der auf den Tag der ärztlichen Arbeitsunfähigkeits(AU)-Feststellung folgt, beginnt.*

Das bedeutet, dass die Patienten verpflichtet sind, sich von einem Vertragsarzt die Arbeitsunfähigkeit für den gesamten Zeitraum lückenlos bescheinigen zu lassen. Andernfalls können sie ihren Anspruch auf Krankengeld verlieren. Das Bundessozialgericht hat diese Regelung zuletzt mit einem Urteil vom 6. November 2013 bestätigt. Informiert ein Arzt seinen Patienten falsch und gibt ihm zum Beispiel falsche Auskünfte, wann er eine Folgebescheinigung benötigt, kann der Patient Schadensersatzansprüche stellen.

Laut SGB V entsteht der Anspruch auf Krankengeld – im Anschluss an die meist sechswöchige Entgeltfortzahlung durch den Arbeitgeber – von dem Tag an, der auf den Tag der ärztlichen Feststellung der AU folgt.

Die Krankenkassen prüfen den Anspruch des Patienten auf Krankengeld anhand der einzelnen ärztlichen Bescheinigungen. Dabei gewähren sie das Krankengeld abschnittsweise immer nur für die Zeit, die der Arzt bescheinigt. Endet die AU-Bescheinigung, endet der Anspruch auf Krankengeld.

Daher ist eine lückenlose Bescheinigung der AU auf dem Muster 17 (Bescheinigung für Krankengeldzahlung) und

Muster 1 (AU-Bescheinigung) äußerst wichtig.

## **Beispiele einer gültigen, lückenlosen AU-Bescheinigung**

- Gilt eine AU-Bescheinigung bis Dienstag, muss sich der Patient für eine Fortzahlung des Krankengeldes spätestens an diesem Dienstag erneut beim Vertragsarzt vorstellen und sich eine Folgebescheinigung ausstellen lassen. Dann erhält er ab Mittwoch weiterhin Krankengeld.
- Endet eine Arbeitsunfähigkeit am Wochenende, so ist der Versicherte – nach einem aktuellen Urteil des Bundessozialgerichtes vom 4. März 2014 – verpflichtet, sich bereits am Freitag vor dem Wochenende eine Folgebescheinigung ausstellen zu lassen. Kommt der Versicherte dieser Verpflichtung nicht nach, gilt er als gesund und hat keinen Anspruch auf Krankengeld.

➔ Die Arbeitsunfähigkeits-Richtlinien finden Sie auf unserer Homepage [www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de) » Verträge & Recht » Arbeitsunfähigkeits-Richtlinien - Kategorie Richtlinien des G-BA

# Pharmakotherapie-Beratungsdienst: Service der KVBW von Ärzten für Ärzte

*Um Ärzte in der Praxis in wissenschaftlichen Fragen der Arzneimitteltherapie zu unterstützen, bietet die Abteilung Klinische Pharmakologie am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums Tübingen in Kooperation mit der KVBW einen Pharmakotherapie-Beratungsdienst an.*

Der Beratungsdienst beantwortet Fragen zu allen Gebieten der Pharmakotherapie, insbesondere:

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

Alle Vertragsärzte der KVBW können diesen Beratungsdienst kostenfrei nutzen.

Direktanfragen von Patienten werden nicht beantwortet; sie können nur als Anfragen über den behandelnden Arzt an den Beratungsdienst erfolgen.

**Seit Neuestem können Sie Ihre Anfragen wieder direkt an die Abteilung Klinische Pharmakologie richten:**

Telefon 07071 29-74923  
Fax 07071 29-5035  
E-Mail [arzneimittelinfo@med.uni-tuebingen.de](mailto:arzneimittelinfo@med.uni-tuebingen.de)

Fragen zur Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln beantworten die Ansprechpartner der KVBW.

# Neues auf www.kvbawue.de

Die neuesten Nachrichten über Verordnungen und Vereinbarungen finden Sie tagesaktuell auf unserer Homepage [www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de) » Verordnungen » Allgemeines & Aktuelles. Um Sie über die wichtigsten Neuigkeiten auf dem Laufenden zu halten, geben wir Ihnen hier einen aktuellen Überblick.

## Nachrichten

**22. Juli 2014:**

### **Bezugswege für rabattierte Grippeimpfstoffe vereinheitlicht – alles über Sprechstundenbedarf**

Grippeimpfstoffe für Pflichtleistungen (gemäß Schutzimpfungsrichtlinie) werden weiterhin wie gewohnt über Sprechstundenbedarf bezogen.

Bei Satzungsleistungen (also Impfung von Gesunden unter 60 Jahren ohne Impfindikation) kann nach aktueller Rücksprache mit den gesetzlichen Krankenkassen der Bezug rabattierter Influenza-Impfdosen ebenfalls über den Sprechstundenbedarf erfolgen.

Erfreulicherweise können wir Ihnen mitteilen, dass die baden-württembergischen Krankenkassen diese Regelung mit ihren Rabattvertragspartnern nicht nur für die Influenza-Saison 2014/15, sondern auch für die beiden Folgesaisonen 2015/16 und 2016/17 vereinbaren konnten. Für die impfenden Praxen bedeutet dies eine spürbare Erleichterung bei dieser sehr häufig durchgeführten Impfung.

(Anmerkung: Auf den Namen des Patienten werden nur noch die nicht-rabattierten Grippeimpfstoffe im Rahmen einer Satzungsleistung verordnet, wobei die Auswahl des nicht-rabattierten Präparates selbstverständlich medizinisch begründet sein muss.)

➔ [Vergleiche dazu den Beitrag in diesem Heft auf Seite 31.](#)

**25. Juni 2014:**

### **Fentanyl-haltige Pflaster – mögliche lebensbedrohliche Folgen bei unbeabsichtigter Exposition**

Fentanylpflaster werden zur Behandlung schwerer chronischer Schmerzen eingesetzt. Kommen jedoch Personen, die nicht damit behandelt werden, unbeabsichtigt mit den Pflastern in Kontakt, kann das lebensbedrohliche Folgen haben. Patienten und Pflegepersonal sollen daher über die Risiken aufgeklärt werden. Darauf wiesen die Hersteller jetzt in einem Rote-Hand-Brief hin.

Obwohl die unbeabsichtigte Exposition von Fentanylpflastern ein bekanntes Sicherheitsproblem darstellt, wird immer wieder über Fälle berichtet, in denen Personen, insbesondere Kinder, versehentlich damit in Kontakt kommen.

Um potentiell lebensbedrohliche Situationen durch unbeabsichtigte Applikation von Fentanylpflastern zu vermeiden, werden Ärzte, Apotheker und Pflegepersonal daran erinnert, dass es wichtig ist, Patienten und Pflegepersonal über die Risiken einer unbeabsichtigten Übertragung eines Pflasters auf eine andere Person oder eines versehentlichen Verschluckens von Pflastern sowie über die Notwendigkeit einer angemessenen Entsorgung zu informieren.

- Unbeabsichtigte Applikation durch Pflasterübertragung: Patienten und Pflegepersonal sollen angewiesen werden, dass bei einer versehentlichen Übertragung eines Pflasters auf eine andere Person das Pflaster umgehend entfernt werden muss.
- Versehentliches Verschlucken: Patienten und Pflegepersonal sollen angewiesen werden, die Applikationsstelle sorgfältig auszuwählen und regelmäßig zu kontrollieren, ob sich das Pflaster noch dort befindet.
- Gebrauchte Pflaster: Patienten und Pflegepersonal sollen angewiesen werden, gebrauchte Pflaster so zusammenzufalten, dass die Klebeflächen aufeinander haften, und danach sicher zu entsorgen.

# MAK-Seminare

## Verordnungsmanagement

### → Anmerkung der Redaktion

Weitere Informationen zum Umgang mit Fentanylplastern finden Sie in folgenden Ausgaben des Verordnungsforums: „Die unkritische Anwendung von Fentanylplastern erhöht das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen“, Verordnungsforum 23, Seite 13; „Arzneimittelmissbrauch im Fokus: Vorsicht! Fentanylpflaster und Ärztehopping“, Verordnungsforum 21, Seite 37.

**23. Juni 2014:**

### ICD-10-GM-Code auf allen Heilmittelverordnungen angeben

Seit 1. Juli 2014 müssen Vertragsärzte auf jeder Heilmittelverordnung den therapierelevanten ICD-10-GM-Code angeben. Dies betrifft Muster 13 „Physikalische Therapie/Podologische Therapie“, Muster 14 „Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie“ und Muster 18 „Ergotherapie“.

Darauf haben sich der GKV-Spitzenverband und die KBV bei der Vereinbarung der Rahmenvorgaben Heilmittel für das Jahr 2014 verständigt. Hiervon kann nur in begründeten Ausnahmefällen abgewichen werden, beispielsweise bei Verordnungen im Rahmen eines Hausbesuchs. Bei Verordnungen aufgrund von bundeseinheitlichen Praxisbesonderheiten und bei langfristigem Heilmittelbedarf war die Angabe des ICD-10-GM-Codes bereits vor dem 1. Juli 2014 Pflicht.

### Endstelligen ICD-10-GM-Code angeben

Der ICD-10-GM-Code muss stets endstellig angegeben werden. Das bedeutet, dass der ICD-10-GM-Code einschließlich der letzten Stelle definiert werden muss: beispielsweise G35.20 und nicht nur G35.2- oder G35.-. Unterstützt das Praxisverwaltungssystem (PVS) die Eingabe beziehungsweise Auswahl der endstelligen Codes nicht, sollten sich Ärzte an ihren Softwareanbieter wenden.

→ Die Ausfüllhilfen zu Muster 13 „Physikalische Therapie/Podologische Therapie“, zu Muster 14 „Stimm-/Sprech-/Sprach-Therapie“ sowie zu Muster 18 „Ergotherapie“ finden Sie auf unserer Homepage: [www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de) » Verordnungen » Heilmittel » Ausfüllhilfen

Wir bieten Ihnen folgende Seminare zum Verordnungsmanagement in der Praxis in diesem Jahr noch zusätzlich an:

### Sicher durch den Richtlinieneschwungel: Alles Wissenswerte im Umgang mit Verordnungen – für Ärzte –

In diesem Seminar klären wir umfassend über die relevanten Richtlinien bei der Verordnung von Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln auf. Wir geben gezielte Tipps für die tägliche Praxisarbeit.

Besonders interessant ist das Seminar für junge Praxen, denn die Kenntnis der gesetzlichen Vorgaben und Richtlinien bei der Verordnung von Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln und Schutzimpfungen stellt einen Schlüsselfaktor in der täglichen Praxistätigkeit dar. Regresse für falsche oder unzulässige Verordnungen haben nicht selten ihre Ursache in fehlender Information. Auch Ärzte, die ihr Wissen in diesem Bereich auffrischen wollen, sind herzlich willkommen.

Erstmalig und ganz exklusiv behandeln wir die Themen „Arzneimittel, Verbandmittel und Teststreifen“ und „Heilmittel, Hilfsmittel und Impfungen“ jetzt an zwei Seminartagen. Dies gibt uns mehr Zeit für einen intensiveren Informations- und Erfahrungsaustausch.

### Exklusivangebot 2014 in Karlsruhe

**Freitag, 28. November 2014 / 15:00 – 18:30 Uhr**

Thema: Arzneimittel, Verbandmittel und Teststreifen, Richtgrößen

**Mittwoch, 10. Dezember 2014 / 15:00 – 18:30 Uhr**

Thema: Heilmittel, Hilfsmittel, Impfungen, Richtgrößen

Die Kosten betragen jeweils 40 Euro pro Teilnehmer (inklusive Unterlagen, Verpflegung, Getränke).

### Anmeldung bei der MAK

Anmeldeformulare finden Sie auf unserer Homepage unter [www.mak-bw.de](http://www.mak-bw.de) oder können Sie anfordern unter 0711 7875-3535  
[info@mak-bw.de](mailto:info@mak-bw.de)

---

## Glossar der Abkürzungen

ABDA	Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände
ACE	angiotensin-converting enzyme
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AMG	Arzneimittelgesetz
AMK	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AU-RL	Arbeitsunfähigkeits-Richtlinie
BVA	Bundesversicherungsamt
CPD	Chronopharmakodynamik
CPK	Chronopharmakokinetik
ECT	Ecarin clotting time
FSA	Freiwillige Selbstkontrolle der Arzneimittelindustrie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GI	gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	human immunodeficiency virus
HKP-RL	Richtlinie zur häuslichen Krankenpflege

ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases-10 German modification
INR	international normalized ratio
ISI	international sensivity index
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LD <sub>50</sub>	mittlere letale Dosis
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NRF	Neues Rezeptur-Formularium
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OTC	over the counter
PTZ	Prothrombinzeit
PZN	Pharmazentralnummer
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SI-RL	Schutzimpfungs-Richtlinie
SSB	Sprechstundenbedarf
STIKO	Ständige Impfkommission
TPZ	Thromboplastinzeit
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon, Thyreotropin
TZ, TT	Thrombinzeit, thrombin time
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VTE	venöse Thromboembolie
WHO	Weltgesundheitsorganisation

---

## Verordnungsmanagement Ihre Ansprechpartner in der KVBW

### Fragen zum Thema Einzelverordnungen

Susanne Maurer	0621 3379-1700
Angelika Mayer	0761 884-4230
Ute Seene	0721 5961-1205
Diana Siegle	07121 917-2257
Dr. Richard Fux	07121 917-2141
Claudia Speier	0721 5961-1275
Dr. Reinhild Trapp	0721 5961-1370
Bettina Völker	0721 5961-1210

Sie erreichen uns auch per E-Mail:  
[arzneimittelberatung@kvbawue.de](mailto:arzneimittelberatung@kvbawue.de)

### Fragen zum Thema Sprechstundenbedarf

Stephanie Brosch	07121 917-2215
Bettina Kemmler	07121 917-2210
Heidrun Single	07121 917-2173
Brigitte Weiss	0711 7875-3247

Sie erreichen uns auch per E-Mail:  
[sprechstundenbedarf@kvbawue.de](mailto:sprechstundenbedarf@kvbawue.de)

### Fragen zu Verordnungsstatistiken

Katrin Oswald	0711 7875-3114
---------------	----------------

## Impressum

Verordnungsforum 31  
Juli 2014

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

Kontakt [verordnungsforum@kvbawue.de](mailto:verordnungsforum@kvbawue.de)

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

Autoren KVBW Dr. med. Richard Fux  
Thomas Göckler  
Susanne Maurer  
Claudia Speier  
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp

Autoren extern Prof. Dr. med. Klaus Mörike, Universitätsklinikum Tübingen,  
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und  
Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie  
Julia Schatt, MDK Baden-Württemberg  
Susanne Schäferlein, AOK Baden-Württemberg  
Sonja Schreck, ARGE Wirtschaftlichkeitsprüfung

Erscheinungstermin Juli 2014

Gestaltung und Realisation Uwe Schönthaler

Auflage 21.000

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