



Einzelfallprüfungen bei Arzneimitteln

In unserer Rubrik „Prüfticker“ informieren wir über aktuelle Einzelfallprüfanträge der Krankenkassen. Wir analysieren einzelne Beanstandungen und geben Ihnen wichtige Hinweise und Hilfestellungen zur Verordnung. Aktuell widmen wir uns den Prüfanträgen zu Umstimmungsmitteln und Immunstimulantien zur Stärkung der Abwehrkräfte im Zusammenhang mit der Arzneimittel-Richtlinie (Nummer 46 aus Anlage III).

Umstimmungsmittel und Immunstimulantien zur Stärkung der Abwehrkräfte

Hintergrund

Der Ausschluss der Verordnungsfähigkeit der Umstimmungsmittel und Immunstimulantien wurde schon aus der alten Fassung der Arzneimittel-Richtlinie vom 31. August 1993 übernommen [2]. Er gilt für verschreibungspflichtige Arzneimittel wie beispielsweise Broncho-Vaxom[®], Delimmun[®], Luivac[®] oder Uro-Vaxom[®]; bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln wie Echinacin[®] Saft, Esberitox[®] oder Symbioflor[®] 1 ist eine Verordnung auch für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr unwirtschaftlich [1].

Ausnahmen zur Behandlung rezidivierender Infektionen wurden nicht festgelegt, da beispielsweise für Broncho-Vaxom[®] durch wissenschaftliche Fachliteratur die Ausnahme nicht belegt wurde und der Bezug auf die Fachinformation als nicht ausreichend angesehen wurde [3].

➔ Rechtsgrundlage: Nummer 46 in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): [Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie \[1\]](#).

Zu den Umstimmungsmitteln und Immunstimulantien zählen unter anderem folgende verschreibungspflichtigen Arzneimittel:

Broncho-Vaxom[®] enthält einen lyophilisierten Bakterienextrakt aus *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ssp. *pneumoniae* und ssp. *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* und *sanguinis*

sowie *Moraxella catarrhalis*. Der Extrakt soll die lymphatischen Follikel in der Darmschleimhaut stimulieren, wodurch es zu einer vermehrten lokalen Immunantwort im Bereich der oberen und unteren Respirationsschleimhaut kommt. Das Präparat ist zur Behandlung rezidivierender Infektionen der oberen und unteren Luftwege insbesondere infolge chronischer Atemwegserkrankungen (z. B. Bronchitis, Sinusitis) zugelassen [4].

Delimmun[®] enthält Inosin und Dimepranol-4-acetamidobenzoat. Es verstärkt die körpereigenen Abwehrkräfte u. a. durch Stimulierung der Makrophagenaktivität. Das Arzneimittel ist zur Immunstimulation bei Herpes-simplex-Infektionen, subakuter sklerosierender Panenzephalitis (SSPE) und Virusinfektionen bei immunsupprimierten Patienten (Herpes-simplex-, Varicella-zoster-, Masern-, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virusinfektionen) zugelassen [5].

Luivac[®] enthält ein siebenfaches Bakterienautolysat und stimuliert das gemeinsame schleimhautassoziierte Immunsystem. Es ist zur Behandlung rezidivierender Infektionen der Atemwege zugelassen [9].

Uro-Vaxom[®] enthält lysierte immunaktive Fraktionen aus ausgewählten *Escherichia coli*-Stämmen und ist zur Behandlung rezidivierender und chronischer Harnwegsinfektionen wie z. B. Zystitis, Pyelonephritis, Urethritis und asymptomatische Bakteriurie zugelassen [13].

Zu den nicht verschreibungspflichtigen Umstimmungsmitteln und Immunstimulantien zählen beispielsweise folgende Arzneimittel:

Echinacin[®] Saft enthält getrockneten Presssaft aus frischem, blühendem Purpursonnenhutkraut und ist zur unterstützenden Behandlung von wiederkehrenden (rezidivierenden) Infekten im Bereich der Atemwege zugelassen [6].

Esberitox[®] enthält Trockenextrakt aus einer Mischung von Färberhülsenwurzelstock, Purpursonnenhutwurzel, Blassfarbener Sonnenhutwurzel, Lebensbaumspitzen und -blättern. Der Wirkstoff von Esberitox[®] zeigt in unterschiedlichen präklinischen Modellen eine Stimulierung des Immunsystems an differierenden Angriffspunkten. Das Präparat ist

zur unterstützenden Therapie viraler Erkältungskrankheiten zugelassen [7].

Pro-Symbioflor® enthält ein Bakterienlysat aus Zellen von *Enterococcus faecalis*. Es ist zur Regulierung der körpereigenen Abwehrkräfte, und zur Anwendung bei gastrointestinalen Störungen und Colon irritabile zugelassen [10].

Symbioflor® 1 enthält lebende *Enterococcus-faecalis*-Bakterien. Es ist zur Verminderung der Rezidivrate bei wiederkehrenden Infektionen der oberen und unteren Atemwege, besonders bei Entzündungen der Nebenhöhlen und der Bronchien, zugelassen. Experimentelle Untersuchungen weisen auf immunmodulatorische Wirkungen und eine Steigerung der Interferon- bzw. Interleukinsynthese hin [12].

Medizinische Begründung im Einzelfall

Obwohl eine Verordnung in seltenen medizinischen Einzelfällen nach § 16 Absatz 5 der Arzneimittel-Richtlinie ausnahmsweise begründet sein kann, hat die Gemeinsame Prüfungsstelle (GPS) in der Vergangenheit keine Verordnungen von verschreibungspflichtigen Umstimmungsmitteln oder Immunstimulantien wie Broncho-Vaxom®, Delimmun®, Luivac® oder Uro-Vaxom® im Einzelfall anerkannt.

Bei der Verordnung eines Immunstimulans wie Uro-Vaxom® zur Behandlung rezidivierender Harnwegsinfekte müsste beispielweise aus der Stellungnahme ersichtlich sein, in welchem Ausmaß der rezidivierende Harnwegsinfekt vorlag. Da eine Antibiotikaprophylaxe zur Langzeitprävention empfohlen wird (siehe Infobox Leitlinie [14]), sollte dokumentiert sein, welche Antibiotika zur Langzeitprävention bei dem Patienten vor dem Immunstimulans zum Einsatz kamen.

Daneben wurden auch Verordnungen von nicht verschreibungspflichtigen Mitteln wie Pro-Symbioflor®, Symbioflor® 1 oder Echinacin-Präparate, die auch für Kinder bis zum 12. Lebensjahr unwirtschaftlich sind, in der Vergangenheit nicht anerkannt, da in keinem Einzelfall Anhaltspunkte für eine medizinische Begründung vorlagen.

CAVE!

Gynatren® und StroVac® fallen nicht unter den Ausschluss der Nummer 46 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie, da es sich um Impfstoffe handelt. Impfstoffe sind allerdings nur dann zulasten der GKV verordnungsfähig, wenn es sich um eine Schutzimpfung nach Anlage 1 der Schutzimpfungs-Richtlinie handelt [17]. In dieser sind die genannten Impfstoffe nicht gelistet, so dass eine Impfung mit diesen Präparaten keine Leistung der GKV darstellt. Eine Verordnung im Ausnahmefall in seltenen medizinischen Fällen ist für diese Präparate nicht gegeben. Da es keine öffentlich empfohlenen Impfungen sind, existiert bei einem Impfschaden kein Anspruch auf eine Versorgung nach dem Bundesversorgungsgesetz.

Gynatren® enthält inaktivierte Keime von acht spezialisierten Lactobacillus-Stämmen zu gleichen Anteilen. Die Immunisierung mit den Lactobacillus-Stämmen bewirkt eine Stimulierung spezifischer und unspezifischer Immunprozesse und ist zur Therapie der rezidivierenden unspezifischen bakteriellen Scheidenentzündung und Trichomoniasis zugelassen. Es wird zur Grundimmunisierung verwendet. Eine Auffrischung (Boosterung) der Immunbehandlung sollte 6 bis 12 Monate nach der Grundimmunisierung erfolgen [8].

StroVac® enthält inaktivierte Keime von *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* und *Enterococcus faecalis*. Der Impfstoff ist zugelassen zur Therapie und Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfekte bakterieller Herkunft. Er wird zur Grundimmunisierung verwendet, wobei eine Auffrischung der Impfung (Boosterung) etwa 1 Jahr nach der Grundimmunisierung erfolgen sollte [11]. Nach der S3-Leitlinie ist die aktuelle Datenlage für eine Impfung nicht aussagekräftig (siehe Infobox).

Einzelprüfanträge von Krankenkassen zu Gynatren® und StroVac® liegen vor, wobei die Gemeinsame Prüfungsstelle hier keine Möglichkeit hat, einen medizinisch begründeten Einzelfall zu prüfen. Der Anspruch auf Leistungen für Schutzimpfungen ist allein in der Schutzimpfungs-Richtlinie geregelt [18].



Langzeitprävention von rezidivierenden Infekten

In einer aktuellen Metaanalyse wurden verschiedene antibiotische Regime zur Prävention bei Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen verglichen. Die Auswahl eines Antibiotikums zur Langzeitprävention sollte sich nach zuvor beim Patienten isolierten Bakterienspezies und ihrer Empfindlichkeit sowie patientenindividuellen Allergien richten [14].

In einer Metaanalyse wurden unterschiedliche nicht-antibiotische Verfahren zur Reinfektionsprävention bei Harnwegsinfektionen verglichen. Dabei zeigte das orale Immunstimulans **Uro-Vaxom®** zwar den besten Effekt, dieser sollte jedoch durch weitere Studien bestätigt werden [13].

Das unspezifische Immunstimulans **Esberitox®** aus Indigowurzel, Lebensbaum und Sonnenhut war bei einer prospektiven, unverblindeten, randomisierten Pilotstudie an jeweils 15 Patientinnen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen ebenbürtig mit Nitrofurantoin. Bei geringer Fallzahl und unverblindetem Studiendesign kann jedoch keine Empfehlung ausgesprochen werden [14].

Der **Impfstoff StroVac®** ist zur Langzeitprävention rezidivierender Harnwegsinfektionen zugelassen. Nach der aktuellen Datenlage ist eine hochwertige Aussage zum Einsatz von StroVac® nicht verfügbar [14].

In den Leitlinien Husten wird eine Prophylaxe rezidivierender Infekte mit beispielsweise **Broncho-Vaxom®** nicht erwähnt [15, 16].

In klinischen Studien wurde mehr oder weniger zuverlässig die Wirksamkeit von pflanzlichen Wirkstoffen wie beispielsweise **Echinacin** untersucht. Die insgesamt unklare Beleglage sollte gemeinsam mit dem Potenzial für insbesondere allergische Nebenwirkungen oder Interaktionen Anlass für eine sehr zurückhaltende Verordnung sein [17].

➔ Seit 1. Juli 2012 sind die Software-Hersteller dazu verpflichtet, Verordnungsausschlüsse zum Beispiel nach Anlage III AM-RL im PVS zu hinterlegen. Bitte orientieren Sie sich an diesen Hinweisen zur Verordnungsfähigkeit [19]. Impfstoffe, die nach der Schutzimpfungs-Richtlinie nicht verordnungsfähig sind, müssen nicht gesondert gekennzeichnet werden

Fazit

- Umstimmungsmittel und Immunstimulantien sind nach Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie grundsätzlich von der Verordnungsfähigkeit zulasten der GKV ausgeschlossen. Einzelfallprüfanträge liegen beispielsweise zu Broncho-Vaxom®, Delimmun®, Luivac® oder Uro-Vaxom® vor.
- Apothekenpflichtige Umstimmungsmittel und Immunstimulantien sind auch für Kinder bis zum 12. Lebensjahr unwirtschaftlich. Einzelfallprüfanträge für Esberitox®, Echinacin® Saft, Pro-Symbioflor® oder Symbioflor® 1 liegen vor.
- Impfstoffe, die nicht in die Schutzimpfungs-Richtlinie aufgenommen wurden, sind grundsätzlich von der Verordnungsfähigkeit zulasten der GKV ausgeschlossen. Einzelfallprüfanträge zu Gynatren® oder StroVac® liegen vor.
- Zur Behandlung beispielsweise der rezidivierenden Harnwegsinfekte stehen Alternativen (wie die Langzeitprävention mit Antibiotika bei rezidivierenden Harnwegsinfekten) zu oralen und parenteralen Immunstimulantien sowie pflanzlichen Arzneimitteln zur Verfügung, deren Nutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

Literatur

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss: Arzneimittel-Richtlinie Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. https://www.g-ba.de/downloads/83-691-541/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen_2019-07-05.pdf (Zugriff am 25. September 2019).
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Neufassung der Arzneimittel-Richtlinie vom 18. Dezember 2008. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-851/2008-12-18-AMR-Neufassung_TrGr.pdf
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss: Erläuterung zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stimmverfahrens zur Neufassung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR), vom 13. März 2008. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-565/2008-03-13-AMR-SN-Neufassung_Erl.pdf
- [4] Broncho-Vaxom®, Fachinformation, Stand Dezember 2014. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000311>
- [5] Delimmun®, Fachinformation, Stand März 2012. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000531>
- [6] Echinacin® Saft, Fachinformation, Stand Februar 2018. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003256>
- [7] Esberitox®, Fachinformation, Stand Oktober 2018. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010861>
- [8] Gynatren®, Fachinformation Stand August 2017. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000980>
- [9] Luivac®, Fachinformation, Stand Februar 2017
- [10] Pro-Symbioflor®, Fachinformation, Stand Januar 2014. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002526>
- [11] StroVac®, Fachinformation, Stand Juli 2016. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008500>
- [12] Symbioflor® 1, Fachinformation, Stand Juli 2015. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002524>
- [13] Uro-Vaxom®, Fachinformation, Stand Juni 2014. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002375>
- [14] Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Aktualisierung 2017, AWMF-Register-Nr. 043/044. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf
- [15] Kardos P et al.: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten. Pneumologie 2019; 73: 143–80. https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/DGP_Husten_2019.pdf
- [16] Husten, DEGAM-Leitlinie Nr. 11, Stand: Februar 2014, wird zur Zeit überarbeitet. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-013l_S3_Husten_2014-02-abgelaufen.pdf
- [17] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Atemwegsinfektionen. 3. Auflage, 2013
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss: Schutzimpfungs-Richtlinie in der Fassung vom am 7. März 2019, in Kraft getreten am 1. Mai 2019. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1813/SI-RL_2019-03-07_iK-2019-05-01.pdf (Zugriff am 25. September 2019)
- [19] GKV-Spitzenverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung: Bundesmantelvertrag – Ärzte Anlage 23: Anforderungskatalog nach § 73 Abs. 8 SGB V für Verordnungssoftware/Arzneimitteldatenbanken. <http://www.kbv.de/html/bundesmantelvertrag.php>