

# Verordnungsforum

Schwerpunkt  
Neue Arzneimittel

12



Alles Gute.

**KVBW**

## Ihre Ansprechpartner in der KVBW

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

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

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

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

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

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

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

# VORWORT

**„Die Kasse verbietet in einem alljährlich erscheinenden Buch dem Arzt, eine große Anzahl von Medikamenten zu verschreiben, weil sie zu teuer sind. Sie verweist auf Ersatzpräparate. (...) Die meisten Paragraphen dieses Buches verbieten etwas, und bei Übertretung dieses Verbotes muss der Arzt Strafe zahlen.“  
Else Weil (1889 – 1942, jüdische Ärztin, Ehefrau von Kurt Tucholsky) im Jahr 1920**

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wie Sie obigem Zitat entnehmen können, sind Arzneimittelregresse keine Erfindung der letzten Jahrzehnte, sondern haben eine Tradition, die bis ins Kaiserreich zurück reicht. Allerdings begründete sich eine rein deutsche Tradition. Arzneimittelregresse existieren länger als der Reichtsausschuss, der durch eine Rechtsverordnung 1923 gegründet wurde, der 1925 die ersten Arzneimittelrichtlinien erließ und 1926 die ersten Prüfrichtlinien. Sein Nachfolger - Gemeinsamer Bundesausschuss - konkretisiert mit seinen Richtlinien das Wirtschaftlichkeitsgebot. Die Arzneimittelrichtlinien sind ja gerade zum 1. April diesen Jahres aktualisiert worden. Regresse sind älter als die Kassenärztlichen Vereinigungen, deren Gründung durch eine Rechtsverordnung 1931 ermöglicht wurde.

Regresse steuern das Ordnungsverhalten. Es besteht die Gefahr, dass die Vermeidungsstrategie – Hauptsache billig – für Vertragsärzte oberste Priorität bekommt. Eine „billige“ Therapie ist aber nicht – sozusagen automatisch – eine rationale Pharmakotherapie. Eine rationale, an den Patienteninteressen ausgerichtete Pharmakotherapie ist immer kostengünstig! Die Gesellschaft und wir Ärzte stehen vor einem fast unlösbaren Problem:

- Der medizinische „Fortschritt“ führt zu nicht mehr bezahlbaren Kosten im Gesundheitswesen. Alle Staaten mit entwickeltem Gesundheitssystem haben dieses Problem. Die Gesundheitsausgaben in den USA übersteigen inzwischen das britische Bruttosozialprodukt!
- Die Preisfestsetzung insbesondere von neuen Arzneimitteln in Deutschland erfolgt oft ohne jede soziale oder gesellschaftliche Verantwortung! Insbesondere bei neuen Medikamenten zur Therapie von Krebserkrankungen scheint jede Hemmung gefallen.

Wir brauchen Institutionen, die den Wert eines neuen Medikaments im Vergleich zu bereits existierenden Behandlungsmöglichkeiten bestimmen. In den USA ist diese vergleichende Erforschung der Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit (comparative effectiveness research, CER) Gegenstand der Obamaschen Gesundheitsreform. Hierzulande beschäftigen sich IQWiG und Gemeinsamer Bundesausschuss mit diesem Thema. Der einzelne Arzt ist mit dieser Aufgabe überfordert.

Ihnen im Dschungel der Informationen einen Überblick zu geben ist Aufgabe des Ordnungsforums. Es soll Ihnen helfen rational zu verordnen und so nebenbei Regresse zu vermeiden, aber auch notwendige Budgetüberschreitungen zu begründen. Informationen insbesondere zu neuen Arzneimitteln erhalten Sie darüber hinaus beim neu geschaffenen Arzneimittelinformationssystem der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (AIS, [www.ais.kbv.de](http://www.ais.kbv.de)), auf das ich Sie aufmerksam machen möchte. Hier finden Sie auch die Bewertungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft.

Ihr



Dr. Jan Geldmacher

# INHALTSVERZEICHNIS

## Teil 1

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

### Arzneimittelverordnung

Linezolid – ein teures Reserveantibiotikum .....	6
„Seeding-Trials“ am Beispiel Rofecoxib (Vioxx®).....	8
Pharmakotherapie – quo vadis? Schrotschusstherapie oder gezielte Behandlung? von Frank P. Meyer, Groß Rodensleben .....	10
Oxycodon und Naloxon (Targin®): Ein sinnvolles Kombinationspräparat? .....	12
Arzneimittel-Richtlinie: Verordnung von Statinen und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln .....	15
Verordnung von Allergenextrakten zur Hyposensibilisierung .....	16
Zusätze auf Rezepten: Duplikat, Zweitschrift oder Wiederholungsrezept nach Verlust .....	18

### Sprechstundenbedarf

Bezug von Sprechstundenbedarf – Allgemeine Bestimmungen .....	19
Rezepturen im Sprechstundenbedarf .....	21
Überprüfung von Sprechstundenbedarfsrezepten durch die Krankenkassen .....	22

### Aktuelle Informationen

Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie .....	23
Online-Arztbibliothek bietet geprüftes medizinisches Wissen .....	24
Information für Ärzte zur Verordnung von Lenalidomid – und Thalidomid-haltigen Arzneimitteln .....	24
Verschreibungshöchstmenge für Fentanyl erhöht .....	26
Verordnung von Reimportarzneimitteln und Rabattarzneimitteln .....	27
Abgabe von Hilfsmitteln über Depots .....	28

### Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)

Therapiehinweis zu Palivizumab (Synagis®) .....	29
Therapiehinweis zu Vildagliptin (zum Beispiel Galvus®) .....	30

## **Für Sie gelesen**

FDA fordert Ergänzung der Warnhinweise für alle TNF- $\alpha$ -Blocker ..... **32**

Aus Wirkstoff aktuell der KBV:

- Allergenpräparat aus Gräserpollen von Wiesenlieschgras  
zur sublingualen Anwendung (Grazax<sup>®</sup>) ..... **33**
- Budesonid/ Formoterol (Symbicort<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup>) ..... **33**
- Duloxetine (Cymbalta<sup>®</sup>) ..... **34**

## **Aus dem Prüfgeschäft**

Anträge auf Feststellung eines sonstigen Schadens wegen falscher

Diagnoseverschlüsselung und Off-Label-Use ..... **35**

## **Teil 2**

Informationen der KV Baden-Württemberg  
und der Landesverbände der Krankenkassen in  
Baden-Württemberg

Wer ist die Arbeitsgruppe Arzneimittel? ..... **38**

## **Neue Arzneimittel**

Prasugrel (Efient<sup>®</sup>) ..... **38**

Dabigatranetexilat (Pradaxa<sup>®</sup>) ..... **41**

Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) ..... **44**

Capsaicin (Qutenza<sup>®</sup>) ..... **47**

Melatonin (Circadin<sup>®</sup>) ..... **49**

Aglomatin (Valdoxan<sup>®</sup>) ..... **51**

Nikotinsäure und Laropiprant (Tredaptive<sup>®</sup>) ..... **53**

Colesevelam (Cholestagel<sup>®</sup>) ..... **55**

## **Zulassungsänderung:**

Methylphenidat-haltige Arzneimittel ..... **58**

Ein Glossar der Abkürzungen finden Sie auf der hinteren Umschlagseite.

## Verordnungen in der Arztpraxis – eine anspruchsvolle Aufgabe

Vor Ihnen liegt die zwölfte Ausgabe der Broschüre „Verordnungsforum“, mit welcher wir Sie bei der Optimierung der Pharmakotherapie unterstützen wollen. In dieser Ausgabe haben wir uns im ersten Teil mit dem Einsatz von Kombinationspräparaten auseinandergesetzt. Kombinationspräparate bieten den möglichen Vorteil einer etwas besseren Compliance, sind aber aus verschiedenen Gründen zu hinterfragen, wie unsere Artikel auf den Seiten 10 bis 12 belegen.

Ihre Anfragen zu der seit 1. Januar 2009 geltenden Sprechstundenbedarfsvereinbarung haben uns gezeigt, dass hier noch Informationsbedarf besteht. Ab Seite 19 erläutern wir häufig gestellte Fragen und Hinweise zur Überprüfung von Sprechstundenbedarfsrezepten.

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

Im zweiten Teil der Broschüre haben wir gemeinsam mit den Vertragspartnern – den Krankenkassen – erneut wie schon im Verordnungsforum 3 das Thema Neue Arzneimittel aufgegriffen. Im Verordnungsforum 7 erschien ein ausführlicher Artikel zum «Rationalen Einsatz von Niedermolekularen Heparinen». In diesem wurden die neuen oralen Antikoagulanzen Rivaroxaban und Dabigatran bereits in einem kleinen Kapitel vorgestellt. Mit dieser neuen Darstellung möchten wir Ihnen zusätzliche Informationen zu den beiden Wirkstoffen zur Verfügung stellen.

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

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

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

# TEIL 1

## ARZNEIMITTLERVERORDNUNG

### Linezolid – ein teures Reserveantibiotikum

#### Fallbeispiel 1

Bei einem 68-jährigen Patienten wurde im Wundabstrich nach Vorfuß-Amputation *Staphylococcus haemolyticus* nachgewiesen. Nach erfolgloser dreimonatiger Behandlung mit Clindamycin, Metronidazol sowie Cotrimoxazol empfiehlt die chirurgische Krankenhaus-Ambulanz Linezolid (Zyvoxid®) per os (DDD: circa 90 Euro). Gibt es für die hausärztliche Weiterbehandlung kostengünstigere Alternativen zu diesem Reserveantibiotikum?

Moxifloxacin (DDD: circa 6 Euro [1]) könnte abhängig vom klinischen Befund aufgrund einer sehr guten Weichteilgängigkeit eine Alternative darstellen [2].

#### Fallbeispiel 2

Bei einem 78-jährigen, immobilen Patienten besteht eine Infektion eines Schulter-Dekubitus mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*, MRSA (sensibel auf Doxycyclin, Fosfomycin, Linezolid, Rifampicin und Trimethoprim). Die Hausärztin hat vorab Linezolid (Zyvoxid®) per os (DDD: circa 90 Euro) angesetzt [1]. Gibt es auch hier vor Einsatz des Reserveantibiotikums in erster Linie andere oral verfügbare Alternativen?

Ein Behandlungsversuch mit Fosfomycin (DDD: circa 17 Euro) ist eine Option [1]. Jedoch ist orales Fosfomycin (Monuril® 3000 Granulat) nur für Harnwegsinfektionen zugelassen [3], sodass hier ein Off-Label-Einsatz vorliegen würde.

Doxycyclin (DDD: circa 1 Euro [1]) beziehungsweise Trimethoprim (DDD: circa 1 Euro) [1], die allein meist nur eingeschränkt wirksam sind [2], sind jeweils in Kombination mit zum Beispiel Fosfomycin eine Alternative, um einer möglichen Resistenzentwicklung bei Monotherapie keinen Vorschub zu leisten.

Rifampicin (DDD: circa 1 Euro [1]), ein weiteres bewährtes Antibiotikum im gram-positiven Bereich [2], stellt in Kombination mit Fosfomycin eine weitere Option dar (cave: Rifampicin ist potenter Enzyminduktor [4]).

Im vorliegenden Fall wären die Kombinationen Fosfomycin und Rifampicin beziehungsweise Fosfomycin und Doxycyclin als mögliche Therapiealternativen in Betracht zu ziehen (Cave:Off-Label!). Laut Fachinformation ist darüber hinaus zu beachten, dass die Behandlung mit Linezolid nur im Klinikumfeld begonnen werden sollte [3].

### Pharmakologie von Linezolid

Linezolid (Zyvoxid®) ist das erste antibakteriell wirksame Chemotherapeutikum aus der Klasse der Oxazolidinone. Es weist eine gute Wirksamkeit gegen grampositive Erreger auf. Von besonderer Bedeutung ist die Aktivität gegen Erreger, die gegen andere Antibiotika resistent sind. Insgesamt erwies sich die Substanz hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit als gut vergleichbar mit länger bekannten Antibiotika. Als Vorteil – etwa im Vergleich zu Vancomycin – kann die orale Verfügbarkeit von Linezolid angesehen werden. Vor allem bei längerer Anwendung können Blutbildveränderungen (Myelosuppression) auftreten [3]. Aufgrund der MAO (Monoaminoxidase)-inhibitorischen Wirkung der Substanz können Interaktionen mit Sympathomimetika und anderen Arzneimitteln (zum Beispiel SSRI) vorkommen.

### Zugelassene Anwendungsgebiete

- Nosokomiale Pneumonie
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Schwere Haut- und Weichteilinfektionen (nur nach mikrobiologischem Nachweis der Empfindlichkeit Gram-positiver Erreger).

Die Behandlung mit Linezolid sollte nur im Klinikumfeld und unter Berücksichtigung der Empfehlungen eines entsprechenden Experten (Mikrobiologe, Infektiologe) begonnen werden [3]. Linezolid soll nur als Reserveantibiotikum eingesetzt werden, um seine Wirksamkeit in Situationen mit fehlenden Alternativen nicht zu gefährden.

### Verordnungssituation

Im Quartal 02/2008 wurden im vertragsärztlichen Bereich 155 Packungen orales Linezolid (Zyvoxid® 600 mg Filmtabletten beziehungsweise Zyvoxid® 100 mg/5 ml Granulat) verordnet – dies entspricht einer Summe von 324.000 Euro. 42 Prozent der Verordnungskosten entfallen auf den hausärztlichen Bereich. Jedoch sind auch die ermächtigten Fachärzte aus Krankenhaus-Ambulanzen mit einem Anteil von 21 Prozent vertreten. Voraussetzung für den Einsatz im niedergelassenen Bereich ist eine im Rahmen der Zulassung entsprechende Indikation (Vorsicht bei Off-Label-Use) und vor Beginn der Therapie die Durchführung eines Antibioграмms, insbesondere wenn die Behandlung im Krankenhaus begonnen wird.

### Fazit:

- Obwohl Linezolid primär ein für die stationäre Anwendung vorgesehenes Reserve-Antibiotikum ist, finden sich im vertragsärztlichen Bereich Verordnungen in sechsstelliger Höhe (Euro).
- Hinsichtlich sehr hoher Tagestherapiekosten (DDD: circa 90 Euro) und der Gefahr der Resistenzbildung sollten – wann immer möglich – therapeutische Alternativen erwogen werden.

### Literatur

[1] Lauer-Taxe-Online (Stand: 27. August 2009)

[2] Stille W. Antibiotika-Therapie – Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. Schattauer-Verlag Stuttgart, 11. Auflage, 2005

[3] [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

[4] [medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm](http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm)

## Seeding Trials am Beispiel Rofecoxib (Vioxx®)

Nachdruck aus : **Der Arzneimittelbrief, 2009, 43,30**

Unter zunehmendem öffentlichen Druck werden von akademischen Einrichtungen und ärztlichen Organisationen immer strengere Richtlinien erlassen, die das Verhältnis zwischen ihren Mitgliedern und der Pharmaindustrie regeln sollen. In der Laienpresse und -literatur werden häufig Praktiken und Verflechtungen von Ärzten angeprangert, die im Graubereich zur „Korruption“ gesehen werden. Eine unübersichtliche und teils widersprüchliche Gesetzeslage erschwert die Beurteilung der rechtlichen Situation beträchtlich. Es gibt daneben aber auch diskretere, nicht einfach zu erkennende Methoden, das Ordnungsverhalten der Ärzte zu beeinflussen. Ein Beispiel sind die sogenannten „Seeding Trials“ (to seed = säen). Es handelt sich dabei um von der Pharmaindustrie – sehr oft im niedergelassenen Bereich („community-based“) – durchgeführte Studien, deren Hauptzweck nicht die Bestätigung oder Widerlegung einer wissenschaftlichen Hypothese ist, sondern die Umsatzsteigerung eines Arzneimittels. Bereits 1994 wurde diese besondere Art von „Studien“ in einem Artikel des N. Engl. J. Med. kritisch beschrieben und durch folgende, häufig anzutreffende Kriterien definiert [1]:

- Das zu testende Arzneimittel ist bereits zugelassen und kommt aus einem kompetitiven Bereich mit vielen Konkurrenzprodukten.
- Das Studiendesign ist inadäquat (nicht verblindet, nicht kontrolliert, kein Placebo).
- Ärzte werden als „Trial investigators“ und zum Teil sogar als Ko-Autoren geworben aufgrund der Tatsache, dass sie ähnliche Arzneimittel häufig verschreiben und nicht aufgrund ihrer wissenschaftlichen Kompetenz.
- Im Verhältnis zur geleisteten Arbeit wird eine unangemessen hohe finanzielle Entschädigung an die „Investigators“ gezahlt.
- Die Finanzierung erfolgt aus dem Marketingbudget der Firma und nicht aus dem Forschungs- und Entwicklungsbudget.
- Die Anforderungen an die Qualität der Datenerfassung sind gering.

Im vergangenen August wurde in den Ann. Intern. Med. ein interessanter Artikel veröffentlicht, der seither vielfach zitiert wird. In ihm wurde anhand firmeninterner Dokumente nach Aussage der Autoren „der erste schriftliche Beweis“ vorgelegt für die Existenz einer Studie, die firmenseitig als „Seeding trial“ beabsichtigt war, aber nach außen als wissenschaftliche Studie getarnt wurde [2]. Es handelt sich dabei um die von Merck & Co. gesponserte ADVANTAGE-Studie, deren Ergebnisse 2003 ebenfalls in den Ann. Intern. Med. publiziert wurden [3]. 600 (!) Ärzte hatten darin „community-based“ 5.557 Arthritis-Patienten eingeschlossen, denen randomisiert Rofecoxib (Vioxx®) oder Naproxen mit einer Nachbeobachtungszeit von 12 Wochen verabreicht wurde. Es zeigte sich dabei eine etwas geringere Absetzrate infolge gastrointestinaler UAW (= primärer Endpunkt) von Rofecoxib (5,9 Prozent versus 8,1 Prozent). Im Rahmen der Zivilprozesse gegen Merck im Zusammenhang mit den kardiovaskulären Sicherheitsdaten von Vioxx kamen später Unterlagen ans Licht, die belegten, dass firmenintern über ADVANTAGE routinemäßig als „Seeding trial“ gesprochen wurde. „But let’s not call it that in our internal documents“ wird aus einer E-Mail eines Angestellten in dem aktuellen Annals-Artikel zitiert. Dies sehen die vier Autoren um Harlan Krumholz von der Yale School of Medicine – alle vier übrigens Berater der Anwälte der Kläger gegen Merck – als betrügerische Vorgehensweise, mit der die Ärzte zur Verschreibung von Vioxx verleitet werden sollten [2]. Im Editorial derselben Ausgabe [4] deuten die Herausgeber der Ann. Intern. Med. an, damals selbst in die Irre geführt worden zu sein, was zur Veröffentlichung der ADVANTAGE-Studie in ihrer Zeitschrift geführt habe. Sie geben Ärzten, Krankenhaus-Prüfkommisionen und auch den Patienten die Empfehlung, jede industriegesponserte Studie nach den oben genannten Kriterien zu beurteilen und gegebenenfalls konsequent „nein“ zu sagen. Eine naturgemäß vorhandene kommerzielle Motivation der Firma

schließe zwar eine seriöse wissenschaftliche Fragestellung und Methodik nicht aus. Diese müssten aber sorgfältig geprüft werden.

### Fazit:

Vor einer Teilnahme an industriegesponserten Studien im niedergelassenen Bereich zu bereits zugelassenen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten. Häufig verbirgt sich dahinter eine als Wissenschaft getarnte Marketingaktivität, die als sogenanntes „Seeding trial“ den Arzt unbemerkt zu einem Mitglied des Verkaufsteams des Sponsors werden lässt. Wie das Beispiel der ADVANTAGE-Studie zeigt, handelt es sich dabei keineswegs ausschließlich um einfache Anwendungsbeobachtungen, sondern mitunter auch um Studien, die vom Design her randomisiert und kontrolliert angelegt sind.

### Literatur

- [1] Kessler, D.A., et al.: *N. Engl. J. Med.* 1994, 331, 1350.  
 [2] Hill, K.P., et al.: *Ann. Intern. Med.* 2008, 149, 251.  
 [3] Lisse, J.R., et al. (ADVANTAGE = Assessment of Differences between Vioxx And Naproxen To Ascertain Gastrointestinal tolerability and Effectiveness): *Ann. Intern. Med.* 2003, 139, 539.  
 [4] Sox, H.C., und Rennie, D.: *Ann. Intern. Med.* 2008, 149, 279. Erratum: *Ann. Intern. Med.* 2008, 149, 439

### Anmerkung der KVBW:

Seit der 14. Novelle zum Arzneimittelgesetz im Jahr 2005 sind die Pharmafirmen verpflichtet, sogenannte Anwendungsbeobachtungen (AWB) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, dem Spitzenverband der Krankenkassen und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu melden. Dabei müssen sie Ort, Zeit und Ziel der AWB angeben sowie die Namen der beteiligten Ärzte. Mit Inkrafttreten der Gesundheitsreform 2007 kommt als verpflichtende Angabe noch die Höhe der an die Ärzte gezahlten Vergütungen dazu. Ob das reine Datensammeln aber dazu taugt, die wissenschaftliche Qualität der AWB nachhaltig zu verbessern, bleibt dahingestellt. Denn nach wie vor muss weder das Studiendesign beschrieben noch die Ergebnisse gemeldet oder veröffentlicht werden.

Grundsätzlich ist eine AWB eine nicht-interventionelle Prüfung (Beobachtungsstudie), die dazu be-

stimmt ist, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener, verkehrsfähiger Arzneimittel zu sammeln. Ihr besonderes Charakteristikum ist die weitgehende Durchführung der Therapie im Einzelfall. Ziel ist die Beobachtung von Behandlungsmaßnahmen in der routinemäßigen Anwendung durch Arzt und Patient. Dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis. In Abgrenzung zu klinischen Studien der Phase IV gibt es keine grundsätzlich geforderten Ein- oder Ausschlusskriterien (abgesehen von bekannten Überempfindlichkeiten und Kontraindikationen, die in der Fachinformation aufgeführt sind).

Auch wenn Sinn und Zweck solcher von der Pharmaindustrie „gesponserten“ Studien immer kritisch zu hinterfragen sind, besitzen AWBs dennoch ihren Stellenwert:

Das Arzneimittelgesetz verpflichtet den Hersteller eines Arzneimittels, auch nach der behördlichen Zulassung die Verantwortung für die Sicherheit seines Produkts zu übernehmen, obwohl in den Zulassungsstudien Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit bereits nachgewiesen wurden. Denn mit dem Markteintritt steigt die Zahl der behandelten Patienten erheblich und überwiegt bei Weitem die Zahl der Patienten in den Zulassungsstudien. Daher kann es sein, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen

Arznei- oder Nahrungsmitteln erst jetzt offensichtlich werden.

Darüber hinaus sind die kontrollierten Bedingungen klinischer Prüfungen nur bedingt vergleichbar mit den Alltagssituationen, in denen ein Medikament verwendet wird. Oftmals zeigt sich der therapeutische Stellenwert eines neu eingeführten Arzneimittels erst nach jahrelanger breiter Anwendung im Markt.

## Pharmakotherapie – quo vadis? Schrotschusstherapie oder gezielte Behandlung?

von Frank P. Meyer, Em. Prof. für klinische Pharmakologie, Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie, Apotheker, Groß Rodensleben

Die nachfolgenden Überlegungen wurden durch einige Publikationen angeregt, die Anfang 2009 erschienen. Einmal erfuhren wir, dass die Wirksamkeit von Clopidogrel genetisch determiniert ist, woraus eine sehr individualisierte Therapie abzuleiten wäre. Zum anderen wurde eine fixe Kombination aus fünf Wirkstoffen – eine »Polypill« - vorgestellt zur Primärprävention kardio-cerebrovaskulärer Ereignisse, also eine »Schrotschusstherapie« für gesunde Frauen und Männer ab 55 Jahren. Quo vadis – Pharmakotherapie?

### Fixe Kombinationspräparate

Fixe Kombinationspräparate haben eine relativ lange Tradition. So wurden zwischen 1945 und 1950 die sogenannten Polysulfonamide entwickelt, wodurch das Risiko toxischer Nierenschäden vermindert werden sollte. 1968 wurde Co-trimoxazol, eine Chemokombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim eingeführt. Später wurden auch andere Sulfanilamide als Kombinationspartner eingesetzt, die sich aber auf dem Markt nicht halten konnten. Im Laufe der Jahre wurde eine Vielzahl mehr oder weniger sinnvoller Kombinationspräparate entwickelt, auf die hier im Einzelnen nicht ein-

gegangen werden kann. Besonders beliebt waren lange Zeit »Mischanalgetika«, vor allem mit der euphorisierenden Komponente Coffein.

Eine sehr beliebte „Spielwiese“ sind derzeit Kombinationen von Antihypertonika, wobei auch drei Bestandteile, zum Beispiel Propranolol, Triamteren plus Hydrochlorothiazid (HCT) keine Seltenheit sind. Gegenwärtig läuft eine Studie zur Entwicklung einer Dreifachkombination von Aliskiren (300 mg) plus HCT (25 mg) plus Amlodipin (5 mg). Dass der Blutdruck durch solche Kombinationen stärker gesenkt wird als durch eine Monotherapie, ist einleuchtend. Bisher gab es jedoch keine klinischen Endpunktstudien auf diesem Gebiet, die den Nutzen einer solchen intensivierten Therapie für den Patienten belegen. Wie notwendig es ist, den Sinn einer intensiven Therapie im Vergleich zur Standardtherapie zu evaluieren, haben uns jedoch die Diabetes-Studien des letzten Jahres gezeigt. ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group) wurde nach 3,5 Jahren wegen erhöhter Mortalität in der Intensivtherapiegruppe vorzeitig abgebrochen [2]. In ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease:

preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) und NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation) hatten die intensiv behandelten Patienten keinen klinisch relevanten Nutzen [3,4,5].

Seit 2004 ist in Deutschland der Lipidsenker IN-EGY®, eine Kombination aus Ezetimib und Simvastatin im Handel. Trotz fehlender Nutzen- und Sicherheitsbelege hat das Präparat innerhalb weniger Jahre einen „Blockbuster-Status“ erreicht. Es reicht nicht aus, dass das Lipidprofil verbessert wird. Ethisch relevant wäre es zu erfahren, ob die kardiovaskuläre Mortalität gesenkt wird, ob weniger Herzinfarkte oder Schlaganfälle auftreten, ob die Anzahl der Krankenhauseinweisungen wegen instabiler Angina pectoris reduziert wird. Das alles wissen wir nach fünf Jahren noch immer nicht!

Mitte des Jahres 2003 überraschten Wald und Law [6] die Welt mit ihrer Idee der „Polypill“, einer Art moderner Panazee. Deren Bestandteile: Ein Statin, drei Antihypertonika, Folsäure und ASS. Der geplanten Marketingstrategie zufolge sollte jeder Patient mit einer kardiovaskulären Erkrankung (Sekundärprävention) und jeder Mensch ab 55 Jahre (Primärprävention) diese Pille täglich schlucken.

In diesem Jahr nun wurde TIPS (The Indian Polycap Study), eine Phase II-Studie über 12 Wochen, publiziert, in die 2053 Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen zwischen 45 und 80 Jahren rekrutiert wurden [7]. Polycap ist eine Kombination aus ASS (100 mg), HCT (12,5 mg), Ramipril (5 mg), Atenolol (50 mg) und Simvastatin (20 mg). Wegen der Kürze der Beobachtungszeit konnten nur Surrogatparameter gemessen werden: Blutdruck, Lipidprofil, Herzfrequenz und die 11-Dehydrothromboxan B<sub>2</sub>-Ausscheidung im Urin. Wie zu erwarten war, wurden diese Parameter entsprechend verbessert. Im Rahmen einer Primärprävention wäre ASS dabei aber nicht erforderlich gewesen.

Man darf auf die weitere Entwicklung gespannt sein. Jeder Unsinn ist natürlich noch zu übertreffen. So wären verschieden gefärbte weitere Polypill-Varianten denkbar: gelb mit Zusatz von Ezetimib, grün mit einem Antidepressivum, rot mit einem Antidementivum, blau mit Sildenafil usw. usw.. Man könnte sich auch Polypill-Varianten für Herzinsuffizienz NYHA II/III und NYHA III/IV vorstellen. Rheumatologen denken über einen Cocktail aus verschiedenen Biologica nach. Die Lösung des eigentlichen Problems wäre Aufgabe der Galeniker der Pharma-Industrie, da innerhalb der Zubereitungen natürlich keine Inkompatibilitäten auftreten dürfen.

Sorgfältig ausgewählte fixe Kombinationen werden wir auch in der Zukunft benötigen. Das trifft besonders für Regionen mit ärztlicher Unterversorgung zu – nicht nur in den Ländern der dritten Welt. Das betrifft auch Patienten mit unzureichender Compliance. Vielleicht gewinnen solche Mischungen aber in der Zukunft Bedeutung, wenn auch im Fach Medizin Bachelor-Studiengänge eingeführt werden sollten.

*Eine individuelle Pharmakotherapie, insbesondere eine patientenorientierte Dosierung, ist dann aber nicht mehr möglich, wodurch die Arzneimittel assoziierten Risiken für die Patienten erheblich zunehmen könnten. Im Rahmen einer Primärprävention sind fixe Kombinationen a priori nicht akzeptabel.*

## Literatur

- [1] Scheler W: Grundlagen der Allgemeinen Pharmakologie. Jena: Fischer 1989; 24.
- [2] Action of Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
- [3] Advance Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
- [4] Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al.: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.

- [5] NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.
- [6] Wald NJ, Law MR: A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 Prozent. *bmj.com* 2003; 326: 1419.

- [7] The Indian Polycap Study (TIPS): Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1341-51.

## Oxycodon und Naloxon (Targin®) – ein sinnvolles Kombinationspräparat?

### Handelspräparat Targin®

Die Kombination aus dem Opioid Oxycodon und dem Opioid-Antagonisten Naloxon ist seit Ende 2006 unter dem Handelsnamen Targin® erhältlich. Es wird in den Wirkstärken 5mg/2,5mg, 10mg/5mg, 20mg/10mg und 40mg/20mg (Oxycodon/Naloxon) angeboten.

### Zugelassene Indikation

Targin® ist für die Therapie von starken Schmerzen zugelassen die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können. Die zugelassene Höchstdosis beträgt bezogen auf Oxycodon 80mg täglich. Der Naloxon-Anteil ist enthalten, um einer opioid-induzierten Obstipation entgegenzuwirken, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert [1].

### Wirkungsweise

Um die analgetische Wirkung zu entfalten wirkt das in Targin® enthaltene Oxycodon an den bekannten Opioid-Rezeptoren. Dies führt unter anderem an den  $\mu$ -Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt zu einer herabgesetzten Darmmotilität und Peristaltik, einer reduzierten Sekretion in den Darm und zu einer erhöhten intestinalen Flüssigkeitsabsorption. Daraus resultiert die bekannte opioid-induzierte Obstipation.

Durch den Opioid-Antagonisten Naloxon wird nun eine lokale Blockade der  $\mu$ -Rezeptoren erreicht, welche eine Reduktion der Oxycodon-Effekte auf das Gastrointestinalsystem zur Folge hat.

Da Naloxon einen hohen First-Pass Effekt und somit eine geringe systemische Bioverfügbarkeit (circa 2 Prozent [3]) aufweist, wird erreicht, dass die analgetische Wirkung von Oxycodon nicht abgeschwächt wird.

### Klinische Studien

In einer doppelblinden Studie wurde die analgetische Wirkung von Targin® im Vergleich zu herkömmlichen retardierten Oxycodon und Placebo untersucht. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit mittelstarken bis starken chronischen Rückenschmerzen, die bereits mindestens zwei Wochen mit Opioiden vorbehandelt und gut eingestellt waren (äquivalent zu 20 bis 40mg Oxycodon täglich). Es wurde eine vergleichbare analgetische Wirkung von Targin® und herkömmlichem retardiertem Oxycodon festgestellt [2].

In einer weiteren Studie wurden Patienten betrachtet, die wegen mittelstarken bis starken nicht-malignen Schmerzen eine regelmäßige Therapie mit Opioiden erhielten und dadurch unter Obstipation litten. Die Studienteilnehmer wurden in eine Targin-Gruppe und eine Oxycodon-Retardgruppe unterteilt. Zur Beurteilung der Wirkung der verschiedenen Gruppen auf die Darmfunktion wurde der BFI (Bowel Function Index) herangezogen der aus Daten von Patiententagebüchern ermittelt und zur Auswertung herangezogen wurde (Werte 1 bis 100: je niedriger der Wert, desto weniger Obstipationszeichen).

Nach den ersten vier Wochen reduzierte sich der BFI score in der Oxycodon/Naloxongruppe von 62 auf 35 und in der Oxycodon Retardgruppe von 61 auf 52 Punkte. Dieser Unterschied der beiden Verumgruppen bezüglich der Reduktion des Indexes ist **statistisch gesehen signifikant**. Die Anzahl der spontanen Stuhlentleerungen erhöhte sich ebenfalls. Ferner war der Abführmittelverbrauch in der Targingruppe geringer [4].

### Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die häufig auftretenden Nebenwirkungen aufgelistet:

Appetitabnahme bis zum Appetitverlust, Unruhe, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Vertigo, Blutdruckabfall, Abdominalschmerz, **Obstipation**, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz, Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Pruritus, Hautreaktionen/Hautausschlag, Hyperhidrosis, Arzneimittelentzugssyndrom, Hitze- und Kältegefühl, Schüttelfrost, Schwächezustände (Asthenie), Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen, verminderte Aktivität, psychomotorische Hyperaktivität, Agitiertheit, Schluckauf und Dysurie [1].

### Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Überlegenheit von Targin® gegenüber herkömmlichem retardiertem Oxycodon in Bezug auf das Auftreten von Obstipation ist nicht hinreichend belegt [2]: Der Endpunkt der 12-wöchigen Studie wurde bereits nach vier Wochen ausgewertet (n=322). Dies lässt keine Schlussfolgerung auf den längerfristigen Einsatz bei chronischen Schmerzen zu.

Die Beurteilung der Wirkung auf die Darmfunktion basiert auf subjektiven Einschätzungen der

Patienten (Patiententagebuch). Im Allgemeinen gilt eine Reduktion des BFI um 12 Punkte als **klinisch relevant**. Der Unterschied der beiden Verumgruppen belief sich nach vier Wochen auf 15 Punkte. Da in der Studie ein Einsatz von Bisacodyl als Abführmittel erlaubt war, ist nicht klar, inwieweit durch diesen Umstand die Ergebnisse beeinflusst wurden. Generell könnten auch andere Mechanismen als nur die Einwirkung auf die  $\mu$ -Rezeptoren zur Ausbildung einer Opioid-induzierten Obstipation beitragen. Die maximal zulässige Tagesdosis bei Targin® liegt bei 80mg bezogen auf Oxycodon. Patienten die höhere Dosen zur Schmerzkontrolle benötigen können insgesamt bis zu 400 mg Oxycodon täglich einnehmen. Dies könnte voraussichtlich den positiven Effekt von Naloxon auf den Gastrointestinaltrakt reduzieren [2].

In den Studien werden Patienten mit mittleren bis schweren Schmerzen untersucht. Jedoch ist Targin® nur für schwere Schmerzen zugelassen.

In der Literatur findet man Anhaltspunkte, dass die systemische Bioverfügbarkeit von Naloxon bei einer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion erhöht ist. Dies könnte Auswirkungen auf die analgetische Wirkung haben und somit eventuell von Nachteil bei einem älteren Patientenkollekt sein. Hierzu gibt es keine ausreichenden Daten. Für Patienten die sich einer Opioid Langzeittherapie unterziehen und unter Obstipation leiden wird in S3 Leitlinien eine Prophylaxe mit Laxantien empfohlen (stimulierendes Laxanz und/oder Lactulose) [5]. Eine Überlegenheit von Targin® gegenüber herkömmlichem retardiertem Oxycodon oder Morphin wurde bei der Verwendung eines solchen Regimes nicht nachgewiesen und ist somit unsicher.

### Kostenvergleich

Präparat	Wirkstoff	DDD	Dosierung mit Vergleichsdosen [6]	Quartalskosten der Vergleichsdosen (Euro)
Oxycodon 10mg Retard generisch	Oxycodon	75 mg	2 x 10 mg/d	202,21
Targin® 10mg/5mg	Oxycodon/Naloxon	*	2 x 10/5 mg/d	291,78
Morphin 10mg Retard generisch	Morphinsulfat	100 mg	2 x 20 mg/d	141,52

\*nach Angaben der Fachinformation; zum Zeitpunkt der Drucklegung noch keine amtliche DDD vorhanden  
Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe online 15. Oktober 2009

Der Preisberechnung liegt die jeweils größte verordnungsfähige Packung (N3) zugrunde.  
Die Quartalskosten beziehen sich auf 90 Tage

#### Fazit:

- Bezogen auf eine Verbesserung der Darmfunktion bei einer gleichzeitigen prophylaktischen Verwendung von Laxantien ist für Targin® eine Überlegenheit gegenüber anderen Opioiden nicht in Studien untersucht oder nachgewiesen.
- Da bei einer Langzeit-Opioidtherapie eine Verordnung von Laxantien empfohlen wird und auch Targin® als häufige Nebenwirkung Obstipation in der Fachinformation aufweist, ist es unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten zur Therapie starker Schmerzen nicht Mittel der ersten Wahl. Es müssen erst bessere Daten vorliegen.
- Erste Therapieoption bleibt retardiertes Morphinsulfat (siehe Verordnungsforum 8 – ab Seite 30)

#### Literatur

- [1] Fachinformation (SPC) Targin Retardtabeltten – Stand 20. Juli 2009
- [2] Scottish Medicines Consortium (SMC) – Assessment of oxycodone and naloxone, prolonged release tablets – 6th February 2009
- [3] Arzneitelegramm, a-t 2006;37:119-20
- [4] Simpson et al.: Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate to severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (12): 3503-12
- [5] Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS) - AWMF-Leitlinien-Register Nr. 041/003
- [6] British National Formulary Edition 57 – March 2009

## Arzneimittel-Richtlinie: Verordnung von Statinen und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln

Die Neufassung der Arzneimittel-Richtlinie hat zu einer Vielzahl von Fragen geführt. Insbesondere die neu formulierten Verordnungseinschränkungen von Statinen und anderen Lipidsenkern (Arzneimittelrichtlinie, Anlage III, Nr. 35) bedürfen weiterer Information. In Abstimmung mit dem Spitzenverband der Krankenkassen und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat die **Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)** weitere Erläuterungen zu diesem komplexen Thema formuliert:

Lipidsenker sind demnach nur noch bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 Prozent Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) verordnungsfähig, wobei unter cerebrovaskulärer Manifestation sowohl Schlaganfall als auch TIA zu subsumieren sind.

Für die quantitative Berechnung des kardiovaskulären Risikos ist das Ergebnis des ausgewählten Risikokalkulators nicht abschließend. Da mit den verfügbaren Kalkulatoren nicht alle Risikokonstellationen abgebildet sind, sind sie als Hilfestellung bei der Bewertung des individuellen kardiovaskulären Risikos des Patienten zu verstehen. Gegebenenfalls sind weitere patientenindividuelle Faktoren zu berücksichtigen. So sind zum Beispiel für Patienten mit Diabetes die durch die Kalkulatoren errechneten Werte teilweise zu niedrig. Für diese Patienten muss das Gesamtrisiko individuell ange-

passt werden. Auch für Patienten, die durch eine primäre familiäre Hypercholesterinämie ein hohes kardiovaskuläres Risiko tragen, ist eine individuelle Anpassung des Gesamtrisikos vorzunehmen, da die Risikokalkulatoren dieses Risiko rechnerisch gar nicht berücksichtigen.

Bei schon bestehender Therapie mit lipidsenkenden Präparaten empfehlen wir Ihnen, anhand der vorhandenen Risikofaktoren des Patienten individuell zu entscheiden, ob die Therapie unter den jetzigen Regelungen fortgeführt werden sollte oder nicht. Eine Dokumentation der Verordnungsbeurteilung ist in jedem Fall zu empfehlen.

Bitte beachten Sie, dass für Patienten ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung (KHK, Schlaganfall oder TIA) und ohne hohes Risiko hinsichtlich einem kardiovaskulären Ereignis (im Sinne der Richtlinie) eine Verordnungsbarkeit lipidsenkender Arzneimittel ausgeschlossen wurde.

Für die quantitative Berechnung des Risikos stehen verschiedene Risikokalkulatoren zur Verfügung, die Arzneimittel-Richtlinie macht hierzu keine weiteren Vorgaben (siehe auch Verordnungsforum 10, Seite 14).

Weitere ausführliche Informationen finden Sie auch auf unserer Homepage: [www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de) → Mitglieder → Dienstleistungen → Verordnungsmanagement → Arzneimittel oder unter [www.kbv.de/ais](http://www.kbv.de/ais)

## Verordnung von Allergenextrakten zur Hyposensibilisierung

Mit der seit November 2008 gültigen Therapieallergene-Verordnung (TAV) gelten neue gesetzliche Regelungen für die Herstellung von Allergenextrakten zur Hyposensibilisierung. [1]

### Was ist neu?

Die bis dahin von verschiedenen Anbietern durchgeführte Herstellung von Individualrezepturen zur Hyposensibilisierung nach ärztlicher Verordnung ist nur noch eingeschränkt möglich. Die TAV schreibt für die am häufigsten verordneten Therapieallergene eine Zulassungspflicht sowie eine staatliche Chargenprüfung nach dem Arzneimittelgesetz durch das Paul-Ehrlich-Institut vor. Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit müssen gemäß den für Fertigarzneimittel gültigen Regelungen nachgewiesen werden.

Betroffen von der Neuregelung sind Allergene von **Birke, Erle, Hasel, Gräser, Getreide (außer Mais), Hausstaubmilben, Bienen- und Wespengift.**

Allergenmischungen, die eines oder mehrere dieser sogenannten TAV-Allergene enthalten, können für Erstbehandlungen nicht mehr als Individualrezepturen hergestellt werden. Die Hyposensibilisierung muss mit den zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln erfolgen. Die meisten Hersteller bieten in diesem Bereich bereits zugelassene Fertigpräparate an. Für Fortsetzungsbehandlungen gibt es bis 2011 Übergangsregelungen (Erläuterung siehe unten).

### Welche Auswirkungen gibt es hinsichtlich der Produktpalette einzelner Hersteller?

Mit der Umsetzung der TAV ist eine Marktberreinigung bei den zur Verfügung stehenden Produkten verbunden. Da es Hinweise auf eine mangelnde Stabilität und Wirksamkeit von Mischungen verschiedener Allergengruppen gibt, wurde von den betroffenen Herstellern gemäß einer Empfehlung der europäischen Zulassungsbehörde EMA das Spektrum der zur Verfügung stehenden Allergenmischungen begrenzt.

### Wie können multiple Allergien zukünftig behandelt werden?

Für multiple Allergien, die bisher mit einer individuell hergestellten Mischung mehrerer Allergene behandelt werden konnten, müssen unter Umständen zukünftig zwei oder mehrere Fertigarzneimittel verordnet werden. Weil damit eine Therapiekostensteigerung für den behandelnden Arzt und ein erhöhter zeitlicher Aufwand für die Patienten einhergehen, ist die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit von Mehrfach-Hyposensibilisierungen zukünftig kritisch zu hinterfragen.

### Können bereits begonnene Behandlungen mit Individualrezepturen, die einzelne oder mehrere der in der TAV genannten Allergene beinhalten, noch zu Ende geführt werden?

Je nach Hersteller existieren verschiedene Übergangslösungen: In den meisten Fällen können Individualrezepturen in der bisherigen Form **nur zur Fortsetzungsbehandlung** bis 2011 übergangsweise weiterbezogen werden. Hat der Hersteller entschieden, einzelne oder sämtliche Individualrezepturen nicht mehr anzubieten, können angefangene Therapien alternativ mit im Allergenumfang reduzierten Mischungen auf Basis sogenannter Leitallergene beendet werden. Daher ist für Fortsetzungsbehandlungen in aller Regel kein sofortiger Wechsel auf zwei oder mehrere Fertigpräparate zum Ersatz einer Individualrezeptur notwendig. Eine solche Umstellung verteuert die Therapie unnötig, solange übergangsweise das für einen Patienten benötigte Allergenspektrum in einem einzelnen Präparat zur Verfügung gestellt werden kann. Der behandelnde Arzt sollte im Einzelfall entscheiden, wie die weitere Verordnung unter wirtschaftlichen Aspekten erfolgen kann.

### Wie werden Therapieallergene verordnet, die nicht in der TAV genannt sind?

Therapieallergene, die nicht von der TAV erfasst werden, sowie deren Mischungen sind weiterhin als

Individualrezepturen erhältlich und können verordnet werden. TAV-Allergene dürfen in solchen Mischungen nicht enthalten sein.

Beachtet werden sollten allerdings auch hier die Leitlinien der EMEA (European Medicines Agency), wonach Mischungen mit Allergenen, die eine proteolytische Aktivität aufweisen (Milben, Schimmelpilze, Tierepithelien), sowie Mischungen von saisonalen und perennialen Allergenen nicht empfohlen werden. [3]

### Was muss bei Verordnung von Therapieallergenen (Fertigarzneimittel oder Individualrezeptur) auf Muster 16 beachtet werden?

Die Verordnung von Allergenextrakten zur Hyposensibilisierung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung muss auf dem **korrekt und vollständig** ausgefüllten Muster 16 (GKV-Rezept) erfolgen. Folgende Angaben zum Arzneimittel sind auf einer Verordnung erforderlich: [2]

- die genaue Bezeichnung des Fertigarzneimittels oder des Wirkstoffes einschließlich der Stärke
- bei individuellen Rezepturen die Zusammensetzung nach Art und Menge
- die Darreichungsform, sofern diese aus der Bezeichnung nicht eindeutig hervorgeht
- die abzugebende Menge des verschriebenen Arzneimittels

### Eine verkürzte Formulierung mit Hinweis auf ein beigefügtes Bestellformular des Herstellers ist nicht möglich!

Im Fall nicht korrekt ausgestellter Verordnungen kann bei Fehllieferungen oder Verwechslungen unter Umständen eine erweiterte Haftung des verordnenden Arztes bestehen, da nicht nachweisbar ist, was konkret verordnet war. Auch im Rahmen einer Wirtschaftlichkeitsprüfung können sich nachteilige Konsequenzen ergeben, wenn die Verordnung kein namentlich benanntes Arzneimittel enthält.

Für die Verordnung von Allergenextrakten zur Hyposensibilisierung ergeben sich somit zum Beispiel folgende Formulierungen:

korrekte Verordnung	Falsch
„Name der Arzneimittels“ Gräser/ Roggen 60:40 Inj.lsg. 2x3,0 ml	„Name des Arzneimittels“ Inj.lsg. lt. Bestellschein
„Name des Arzneimittels“ Erstbehandlung Birke/ Erle/Hasel Tropfen 4x 10 ml	„Name des Arzneimittels“ lt. Anforderungsschein

### Literatur

[1] Therapieallergene-Verordnung vom 07. November 2008, Bundesgesetzblatt 2008, 2177

[2] Vordruckvereinbarung 2009, Abschnitt 1.1 und Arzneimittelverschreibungsverordnung AMVV Stand 2008 §2,1

[3] Guideline on Allergen Products (EMA/CHMP/BWP/304831/2007)

## Zusätze auf Rezepten: Duplikat, Zweitschrift oder Wiederholungsrezept nach Verlust?

In der Vergangenheit wurde den Ärzten geraten, bei Verlust des Rezeptes durch den Patient, nach Abwägung im Einzelfall eine erneute Verordnung unter Angabe des Wortlauts „Duplikat“ auszustellen. Erfahrungen des Landesapothekerverbands haben jedoch gezeigt, dass der Aufdruck von Vermerken wie „Duplikat“, „Zweitschrift“, „Ersatzverordnung nach Verlust“ oder „Wiederholungsrezept nach Verlust“ in Abhängigkeit von der beteiligten Krankenkasse zu Retaxationen bei den Apotheken aufgrund der genannten Vermerke führt.

Der Landesapothekerverband hat daher die Mitgliedsapotheken informiert, dass Kassenrezepte mit dem Vermerk Duplikat oder Zweitschrift nicht beliefert und zu Lasten der Krankenkassen abgerechnet werden sollen. Rezepte die den Vermerk Duplikat tragen, werden von den Krankenkassen als nicht abrechnungsfähig zurückgewiesen. Dupli-

katrezepte dienen nur zur Vorlage bei anderen Kostenträgern (Beihilfe, Versicherungen). Eine Wiederholungsverordnung wegen des Verlustes eines noch nicht eingelösten Rezeptes ist kein Duplikat. Die Vordruckvereinbarung lässt keine Vermerke auf dem Muster 16 zu. Eine nochmalige Verordnung auf Muster 16 ist zwar grundsätzlich möglich (Verordnungsforum 3, Seite 17), wenn die Gründe des Patienten dafür sprechen, wie zum Beispiel Herunterfallen des Antibiotikumsaftes. Das Ausstellen eines Ersatzrezeptes unter Angabe von Vermerken ist jedoch nicht zulässig. Stellen Sie nach Verlust des Originalrezeptes ein weiteres Rezept aus, sollten Sie eine Dokumentation in der Patientenakte vornehmen und diese vom Patienten gegenzeichnen lassen. In Fällen, in denen grob fahrlässiges Verhalten des Patienten zugrunde liegt oder Missbrauchsverdacht besteht, ist ein Privatrezept auszustellen.

## SPRECHSTUNDENBEDARF

Die neue Sprechstundenbedarfsvereinbarung (SpBV) ist seit 1. Januar 2009 in Kraft. Ziel unserer Bemühungen war es, nach Kündigung der alten SpBV durch die Krankenkassen, eine transparente, verständliche Folgevereinbarung zu erarbeiten, die sich auch im Praxisalltag leicht einsetzen lässt. In Folge dieser Überlegungen entstand eine abschließende Positivliste der Wirkstoffe, medizinisch-technischer Hilfsmittel und Verbandstoffe, die als Sprechstundenbedarf verordnungsfähig sind.

Nichtsdestotrotz erreichen uns täglich Fragen zum Umgang mit der neuen Vereinbarung, zur Verordnungsfähigkeit von bestimmten Produkten und wir erhalten ebenso Hinweise zu Schwächen der Positivliste. Wir sind dankbar für Ihre Rückmeldungen und greifen diese gerne auf um die Sprechstundenbedarfsvereinbarung sukzessive praktikabler zu machen. Im Folgenden beantworten wir die häufigsten Fragen und geben Ihnen Lösungsansätze für immer wieder auftretende Probleme.

### Bezug von Sprechstundenbedarf – Allgemeine Bestimmungen

Seit dem 1. Januar 2009 darf Sprechstundenbedarf (SSB) nur noch für Versicherte der Krankenkassen bezogen werden, die der Sprechstundenbedarfsvereinbarung beigetreten sind. Hintergrund ist, dass es beim Zahlungsausgleich des Umlageverfahrens innerhalb einiger Krankenkassenverbände zu Schwierigkeiten gekommen ist, die innerhalb der Verbände nicht einvernehmlich zu lösen waren. Grundsätzlich kann SSB also nur noch für Patienten der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK), der Ersatzkrankenkassen, der Landwirtschaftlichen Krankenkasse einschließlich der Krankenkasse für den Gartenbau und der Knappschaft sowie der beigetretenen Betriebs- und Innungskrankenkassen bezogen werden. Zum Zeitpunkt der Drucklegung waren folgende Kassen der SpBV nicht beigetreten:

- IKK Brandenburg und Berlin
- BKK VBU

Beitritte beziehungsweise Kündigungen von Beitritten können jeweils nur zu Beginn eines Kalenderjahres wirksam werden, Wir informieren Sie hierüber auf unserer Homepage ([www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de)), sowie über das Rundschreiben Ergo, das offizielle Mitteilungsblatt der KVBW. Für Versicherte der nicht beigetretenen Krankenkassen dürfen keine

Mittel aus dem SSB entnommen werden. Hier erfolgt die Verordnung von

- Verschreibungspflichtigen Arzneimitteln,
- Verbandmitteln,
- Harnteststreifen (für pH-Wert, Glucose und Eiweiß),
- arzneimittelähnlichen Medizinprodukten nach Anlage V der Arzneimittelrichtlinie,
- nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum 12. Lebensjahr beziehungsweise Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum 18. Lebensjahr,
- nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln gemäß OTC-Ausnahmeliste (Arzneimittelrichtlinie) für Patienten ab dem 12. beziehungsweise 18. Lebensjahr

auf den Namen des Patienten. Die übrigen Mittel (Medizinprodukte, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel) sind auf Privat Rezept zu verordnen oder dem Patienten direkt in Rechnung zu stellen (Kostenrückerstattung durch die jeweilige Krankenkasse).

SSB kann von allen Ärzten in Baden-Württemberg verordnet werden, die an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmen. Ermächtigte Ärzte können

im Rahmen ihrer Ermächtigung ebenfalls SSB beziehen. Für Privatärzte ist ein Bezug von SSB nur im Rahmen des organisierten Bereitschaftsdienstes und nur für GKV-Patienten zulässig.

Grundsätzlich ist auch bei dem Bezug von SSB das Wirtschaftlichkeitsgebot zu beachten. Bei Verdacht auf Unwirtschaftlichkeit können die Vertragspartner einen Antrag auf Wirtschaftlichkeitsprüfung stellen. Unterliegt ein Wirkstoff der Festbetragsre-

gelung, wird nur der Festbetrag erstattet. Liegt der Verkaufspreis über dem Festbetrag, ist die Differenz zwischen Festbetrag und Verkaufspreis vom Arzt selber zu tragen.

Da Verordnungen über Sprechstundenbedarf nicht richtgrößenrelevant sind, ist es wichtig, dass Sie die Ziffer 9 für SSB in das hierfür vorgesehene Kästchen auf dem Ordnungsrezept eintragen – nur so kann sichergestellt werden, dass SSB-Verordnungen nicht in Ihr Ausgabenvolumen einfließen.

## Bezug von Sprechstundenbedarf – Vorschriften für die Verordnung

Als Sprechstundenbedarf verordnungsfähig sind nur und ausschließlich die in der Anlage 1 der SpBV genannten Wirkstoffe, medizinisch-technische Hilfsmittel und Verbandstoffe.

Eine Verordnung über Sprechstundenbedarf im Zusammenhang mit einer Serienbehandlung ist nach Paragraph 4 Absatz 2 der Vereinbarung über die vertragsärztliche Verordnung von Sprechstundenbedarf ausgeschlossen. Eine Serienbehandlung ist die Behandlung mit Arzneimitteln die nach einer einmaligen Verabreichung nicht beendet ist und bei der weitere geplante Behandlungen beziehungsweise Verabreichungen in der Praxis notwendig sind. Diese Mittel können nicht als Sprechstundenbedarf bezogen werden.

Die Anlage 1 besteht aus einer Wirkstoffliste, einer Liste medizinisch-technischer Hilfsmittel und einer Liste mit Verbandstoffen.

Die Wirkstoffliste ist als abschließende Positivliste zu verstehen. Demzufolge können nur diejenigen Wirkstoffe in den aufgeführten Indikationsbereichen über SSB bezogen werden. Die Wirkstoffliste ist alphabetisch nach Indikationsgruppen aufgebaut. Die einzelnen Wirkstoffe innerhalb der Indikationsgruppen sind auch alphabetisch geordnet. Die einzelnen gesetzten „Kreuzchen“ geben an, in welchen

Darreichungsformen der einzelne Wirkstoff als SSB bezogen werden kann. Wirkstoffe, die ohne „Kreuzchen“ gelistet sind, können unabhängig von der Darreichungsform in den genannten Indikationen über SSB bezogen werden. Wenn ein Wirkstoff für unterschiedliche Indikationsbereiche über SSB verordnungsfähig ist, finden Sie entsprechende Querverweise in der Spalte „Anmerkungen“.

Kombinationspräparate sind nur dann als SSB verordnungsfähig, wenn alle enthaltenen Wirkstoffe in der Anlage 1 genannt sind.

### Corticoide

Insgesamt können bis zu 50 Ampullen Corticoide pro Arzt und Quartal über SSB bezogen werden. Darüber hinaus können jeweils eine N3-Packung Corticoide in oraler Darreichungsform verordnet werden. Dabei spielt die Trennung zwischen Corticoiden mit oder ohne Depotwirkung keine Rolle mehr. Orthopäden, Rheumatologen und Chirurgen können statt 50 Ampullen, 100 Ampullen pro Arzt und Quartal beziehen. Es dürfen keine Stechampullen verordnet werden. Diese Regelung gilt eingeschränkt auch für angestellte Ärzte. Pro angestelltem Arzt mit „vollem Versorgungsauftrag“ sind nach Auffassung der Vertragspartner 50 Ampullen Corticoide verordnungsfähig. Der Bezug muss jedoch im Verhältnis zur abgerechneten Leistung

wirtschaftlich sein, bei Teilzeitkräften, Job-Sharing oder ähnlichem ist die Zahl der Ampullen selbstverständlich anzupassen.

### **Desinfektionsmittel**

Über SSB bezogene Desinfektionsmittel dürfen nur zur Anwendung am Patienten und ausschließlich zur Desinfektion der Haut, Schleimhaut und Wunden verwendet werden. Desinfektionsmittel zur Händedesinfektion des Arztes und des Praxispersonals können nicht über SSB bezogen werden! Um Missverständnisse zu vermeiden, sollten Sie auf Produkte zurückgreifen, deren Anwendung laut Produktbeschreibung nur für die Desinfektion von Haut, Schleimhaut und Wunden vorgesehen ist. Eine Abgrenzung der zulässigen Präparate ist aufgrund der unterschiedlichen Einsatzgebiete jedoch schwierig. Grundsätzlich fallen jedoch stark gefärbte Präparate wie zum Beispiel Braunol, Kodan gefärbt, Povidon Jod, Cutasept gefärbt, Dibromol

oder Präparate, die sich aufgrund anderer Eigenschaften nicht zur Hände- oder Flächendesinfektion eignen (wie zum Beispiel Octenisept), unter diese Regelung.

### **Glucoseprobetrunke**

Glucoseprobetrunke zur Feststellung von Gestationsdiabetes beziehungsweise Schwangerschaftsdiabetes ist im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge privat zu verordnen. Bei Schwangerschaften mit einer entsprechenden medizinischen Vorgeschichte können Sie den Glucoseprobetrunke über SSB beziehen.

### **Heparin-Salbe**

Als SSB können nur Heparine zur parenteralen Verabreichung (auch niedermolekulare Heparine und Heparinoide) bezogen werden, jedoch keine Heparine zur externen Anwendung.

## **Rezepturen im Sprechstundenbedarf**

Nach Paragraph 4 Absatz 1 der SpBV sind Rezepturen mit Wirkstoffen, die in der Anlage 1 gelistet sind, als SSB ordnungsfähig, vorausgesetzt es stehen keine Fertigarzneimittel zur Verfügung oder die Rezeptur ist nicht mit Mehrkosten verbunden.

Auch wenn diese Regelung auf den ersten Blick logisch und verständlich erscheint, treten immer wieder Fragen auf. Insbesondere ist es für den Arzt schwierig abzuschätzen, ob mit einer Rezepturverordnung Mehrkosten verbunden sind. Wir haben daher gemeinsam mit den Vertragspartnern die Rezepturen, die am häufigsten nachgefragt werden, beurteilt und entsprechende Hinweise und Ergänzungen in der Anlage 1 aufgenommen. Wirkstoffe, für die keine Fertigarzneimittel zur Verfügung ste-

hen sind mit nunmehr mit einem Kreuz in der Spalte „Rezeptur“ gekennzeichnet. Bei Wirkstoffen, die sowohl als Fertigarzneimittel zur Verfügung stehen, aber auch als Rezeptur verordnet werden, finden Sie Hinweise zur Wirtschaftlichkeit in der Spalte „Anmerkungen“ zum jeweiligen Wirkstoff.

Bitte beachten Sie, dass ein Bezug bedenklicher Rezepturen über Sprechstundenbedarf nicht möglich ist (siehe auch Verordnungsforum 7, Seite 20), entsprechende Verordnungen werden von den Kostenträgern beanstandet.

Eine Aufstellung bedenklicher Stoffe / Rezepturen finden Sie auch im Internet: <http://www.akdae.de/47/Rezepturarzneimittel.html>

## Überprüfung von Sprechstundenbedarfsrezepten durch die Krankenkassen

Die Verordnungen von Sprechstundenbedarf werden nach Eingang bei den Krankenkassen regelmäßig und nahezu vollständig auf sachlich-rechnerische Richtigkeit geprüft. Besondere Schwerpunkte sind die Beanstandung von Verordnungen, die nach EBM mit der Gebühr für die Leistung abgegolten sind oder die unter die allgemeinen Praxiskosten fallen, zum Beispiel Einmalspritzen, Einmalhandschuhe. Richtigstellungen betreffen außerdem Verordnungen von Mitteln, die in der Anlage 1 der Vereinbarung nicht gelistet sind, sowie Verordnungen, die auf den Namen des Patienten auszustellen sind, zum Beispiel Synagis-Injektionslösung, Fastjekt

Autoinjektor. Weiterhin beanstanden die Kostenträger Verordnungen, bei denen implausible Mengen des jeweiligen Mittels verordnet wurden (Paragraf 4, Nr. 7, SpBV).

### **Bitte beachten Sie:**

Es können nur die Mittel als Sprechstundenbedarf bezogen werden, die in der Anlage 1 der SpBV genannt sind. Andere sind nicht möglich! Bei formalen Verstößen gegen die SpBV haben wir – unabhängig vom Einzelfall – keinen Ermessensspielraum zu Gunsten des Arztes zu entscheiden.

## AKUELLE INFORMATIONEN

### Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2009 die folgenden Änderungen der Schutzimpfungsrichtlinie (SI-RL) beschlossen. Die Anlage 1 der SI-RL musste entsprechend angepasst werden.

#### Diphtherie, Pertussis, Tetanus

Neue Empfehlung: Alle Erwachsenen sollen die nächste fällige Td-Impfung einmalig als Tdap (bei entsprechender Indikation als Tdap-IPV) erhalten.

#### Diphtherie, Tetanus

Streichung der Anmerkung in Spalte 3 beziehungsweise 4: Jede Auffrischimpfung mit Td (auch im Verletzungsfall) sollte Anlass sein, die mögliche Indikation einer Pertussis-Impfung zu überprüfen und gegebenenfalls einen Kombinationsimpfstoff Tdap einzusetzen.

#### Pertussis

Aufnahme in Spalte 4: Der Einsatz von Tdap-IPV-Kombinationsimpfstoff ist nur wirtschaftlich bei entsprechender Indikation.

Änderung des Satzes „Sofern kein adäquater Immunschutz vorliegt [...]“ in „Sofern in den letzten 10 Jahren keine Pertussis-Impfung stattgefunden hat, sollen [...]“

Erweiterung der beruflichen Indikationen: Die STIKO empfiehlt die Impfung für Personal im Gesundheitsdienst. Daher wird zusätzlich in Anlage 1 Spalte 2 das Personal in Krankenhäusern und Arztpraxen aufgenommen.

Der G-BA folgt weiterhin der STIKO-Empfehlung zur Impfung von Personal in Gemeinschaftseinrichtungen: Die entsprechende Definition des Begriffes „Gemeinschaftseinrichtungen“ wurde in Spalte 4 aufgenommen.

#### Pneumokokken

Empfehlung: Einmalige Impfung von Personen  $\geq 60$  Jahren. Wiederholungsimpfungen nur noch bei bestimmten Indikationen.

#### Poliomyelitis

Empfehlung, dass alle Personen ohne einmalige Auffrischimpfung eine Poliomyelitis-Impfung erhalten.

Die Angaben in Spalte 3, wann ein Erwachsener als vollständig immunisiert gilt, wurden ebenfalls entsprechend der STIKO-Empfehlungen angepasst.

#### Varizellen

Empfehlung: 2. Dosis im Alter von 15 bis 23 Monaten.

Streichung des Hinweises: Vorzugsweise mit einem MMRV-Kombinationsimpfstoff (mit der erfolgten Zulassung für eine zweite Dosis Varizellenimpfstoff bei den Mono-Impfstoffen ist dieser Hinweis nicht mehr erforderlich).

Änderung: Standardimpfung mit zwei Dosen eines monovalenten Impfstoffes für ungeimpfte 9- bis 17-jährige Jugendliche ohne Varizellen-Anamnese.

Ergänzung: Nachimpfung nur einmal geimpfter Kinder und Jugendlicher bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit einem monovalenten Impfstoff.

#### Weitere Änderung

Außerdem wurde in der gesamten Anlage 1 aufgrund der im Bundesgesetzblatt veröffentlichten Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) in der Spalte 3 die folgende redaktionelle Änderung vorgenommen:

„Nach der Biostoffverordnung besteht ein spezieller Anspruch gegen den Arbeitgeber aufgrund eines erhöhten beruflichen Risikos. Das ist in den folgenden in Anhang IV der Biostoffverordnung genannten Bereichen bei den aufgeführten Expositionsbedingungen der Fall: [...]“ jeweils geändert in „Nach der Verordnung zur Rechtsvereinfachung und Stärkung der arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) besteht ein spezieller Anspruch gegen den Arbeitgeber aufgrund eines erhöhten beruflichen Risikos. Das ist in den folgenden in Teil 2 der ArbMedVV genannten Bereichen bei den aufgeführten Expositionsbedingungen der Fall: [...]“

Den Änderungen in Anlage 1 der SI-RL muss das Bundesministerium für Gesundheit noch zustimmen. Der Beschluss – sofern nicht beanstandet – tritt mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger rückwirkend zum 15. Oktober 2009 in Kraft.

Er ist auch im Internet unter <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/zur-richtlinie/60/> abrufbar. Den vollständigen Richtlinien text sowie die Anlage 1 finden Sie auf unserer Homepage: [www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de) → Mitglieder → Dienstleistungen → Verordnungsmanagement → Schutzimpfungen

### Online-Arztbibliothek bietet geprüftes medizinisches Wissen

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) hat zusammen mit der Bundesärztekammer und dem ärztlichen Zentrum für Qualität (ÄZQ) in der Medizin ein Wissensportal für Ärzte entwickelt. Mit der „Arztbibliothek“ steht nicht nur den niedergelassenen Ärzten und Psychotherapeuten ab sofort ein Online-Portal zu Verfügung, mit dessen Hilfe sie sich gezielter informieren können. „In Zeiten der Informationsüberflutung liefert dieser wertvolle Service zuverlässige und aktuelle Fakten. Eine effiziente Recherche bedeutet für Ärzte letztlich auch mehr Zeit für ihre Patienten.“ Das sagte Dr. Andreas Köhler, Vorstandsvorsitzender der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), anlässlich der Freischaltung des Portals.

Das Online-Nachschlagewerk ermöglicht Ärzten und anderen Interessierten den strukturierten Zugang zu den einzelnen Wissensgebieten. Sie können sich über ausgewählte, geprüfte Leitlinien, Praxishilfen, Patienteninformationen und Arzneimittel auf dem Laufenden halten. Ebenso verfügbar sind Cochrane-Reviews und aktuelle Evidenzberichte. Weiterhin erhält der Nutzer Zugang zur Online-Datenbank der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin sowie zu Richtlinien und Gesetzesquellen. Die Experten des ÄZQ stellten die Informationen zusammen und prüften sie auf Relevanz für die vertragsärztliche Versorgung sowie auf Qualität und Vertrauenswürdigkeit. Das Angebot wird laufend erweitert. Zu finden ist die Arztbibliothek im Internet unter: [www.arztbibliothek.de](http://www.arztbibliothek.de)

### Information für Ärzte zur Verordnung von Lenalidomid- und Thalidomid-haltigen Arzneimitteln

Im Rahmen eines zentralen Verfahrens erhielten im Juni 2007 das Lenalidomid-haltige Fertigarzneimittel Revlimid® und im April das Thalidomid-haltige Fertigarzneimittel Thalidomid Pharmion™ eine Zulassung in der Europäischen Union zur Behandlung des multiplen Myeloms. Mit der Zulassungsent-scheidung verpflichtete die EU-Kommission die Mitgliedstaaten zur Einhaltung strenger Auflagen im Rahmen eines Sicherheitskonzeptes. Diese Auflagen wurden durch eine Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) und der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) umgesetzt. (...) Thalidomid Pharmion™ wurde in Kom-

bination mit Melphalan und Prednison zugelassen zur Erstlinientherapie bei Patienten, die nicht für eine hoch dosierte Chemotherapie infrage kommen. Revlimid® ist in Kombination mit Dexamethason indiziert bei Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (Zweitlinientherapie) [1, 2].

Wegen des jeweils stoffgebundenen Risikos erstreckt sich die Änderungsverordnung nicht nur auf die beiden genannten Fertigarzneimittel, sondern auch auf entsprechende Rezepturarzneimittel von Thalidomid.

### Sicherheitsanforderungen

Die Therapie mit Lenalidomid- und Thalidomidhaltigen Arzneimitteln darf nur von Ärzten eingeleitet und beaufsichtigt werden, die Erfahrung in der Anwendung von immunmodulatorischen oder chemotherapeutischen Wirkstoffen haben und denen die Risiken einer Lenalidomid- und Thalidomid-Behandlung sowie die notwendigen Kontrollmaßnahmen in vollem Umfang bekannt sind. Dies gilt selbstverständlich auch bei der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikationen. Vor Beginn der Behandlung müssen die Patienten sorgfältig und umfassend aufgeklärt und informiert werden.

### Ärztliche Verschreibung (T-Rezept)

Die Verschreibung von Lenalidomid- und Thalidomidhaltigen Arzneimitteln darf nur noch auf einem nummerierten zweiteiligen amtlichen Vordruck des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, erfolgen. Dieses sogenannte T-Rezept ist derzeit ausschließlich zur Verordnung der oben genannten Arzneimittel vorgesehen. Arzneimittel mit anderen Wirkstoffen, auch solchen mit teratogenem Potenzial, dürfen derzeit auf dem T-Rezept nicht verordnet werden.

Auf dem T-Rezept muss die verschreibende ärztliche Person die Einhaltung der notwendigen Sicherheitsvorschriften der verordneten Fertig- oder Rezepturmittel bestätigen. Darüber hinaus

muss auf dem Vordruck angegeben werden, ob die Behandlung mit dem Arzneimittel innerhalb (in-label) oder außerhalb (off-label) der zugelassenen Anwendungsgebiete erfolgt.

Die Höchstmenge der auf dem T-Rezept verordneten Arzneimittel darf den Bedarf für zwölf Wochen nicht übersteigen, für Frauen im gebärfähigen Alter darf der Bedarf von vier Wochen nicht überschritten werden. Die Gültigkeit entsprechender Verschreibungen endet am sechsten Tag nach dem Ausstellungsdatum. Auch für Privatpatienten muss das T-Rezept benutzt werden.

Die Sonderrezepte müssen beim BfArM angefordert werden. Analog zu den Betäubungsmittelrezepten ist nur eine Anforderung der verordnenden ärztlichen Person für sich persönlich möglich. Eine Übertragung der Rezepte auch innerhalb von Abteilungen ist nicht zulässig. Sammelbestellungen, zum Beispiel für eine Praxis oder Klinikambulanz, sind nicht möglich. Anforderungsformulare erhalten Sie auf der Homepage des BfArM ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)).

Weitere ausführliche Informationen sowie einen kompakten Handlungsleitfaden finden Sie auch auf unserer Homepage: [www.kvbawue](http://www.kvbawue) → Zugang für Mitglieder → Dienstleistungen → Verordnungsmanagement → Arzneimittel.

### Literatur

- [1] Pharmion Ltd: Fachinformation „Thalidomide Pharmion 50 mg Hartkapseln“. Stand: April 2008.
- [2] Celgene Europe Limited: Fachinformation „Revlimid® Hartkapseln“. Stand: August 2008.
- [3] Celgene GmbH: Wichtige Informationen zur Arzneimittelsicherheit von Revlimid® Hartkapseln (Lenalidomid): [www.akdae.de/20/40/Archiv/2008/200-80626.pdf](http://www.akdae.de/20/40/Archiv/2008/200-80626.pdf), vom Juni 2008.
- [4] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Commission on Human Medicines: Lenalidomide and thalidomide for multiple myeloma. Drug Safety Update 2008; 2: 6–7.
- [5] Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al.: Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 414–23.
- [6] Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung und der Apothekenbetriebsordnung vom 02. Dezember 2008. *Bundesgesetzblatt* 2008; Teil I Nr. 55: 2338–9.
- [7] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bekanntmachung zu Lenalidomid und Thalidomidhaltigen Arzneimitteln: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de). 8. Dezember 2008.

## Verschreibungshöchstmenge für Fentanyl erhöht

Zum 25. März 2009 wurden mit der 23. Betäubungsmittelrechts-Änderungsverordnung (23. BtMÄndV) einige Vorschriften der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) geändert. Für die ärztliche Verordnung ist folgender Punkt besonders wichtig:

In Paragraf 2 Absatz 2 der BtMVV ist die Verschreibungshöchstmenge für einen Patienten innerhalb von 30 Tagen für Fentanyl von 340 mg auf 500 mg heraufgesetzt worden. Hintergrund der Änderung ist, dass bei einigen Fentanyl-Präparaten die bisherige Verschreibungshöchstmenge für Fentanyl

schon durch eine N3 Packung mit 20 Pflastern überschritten wurde. Diese Verordnungen mussten vom Arzt mit dem Buchstaben „A“ gekennzeichnet werden. Die Wirkstoffgehalte an Fentanyl in den Pflastern verschiedener Hersteller sind je nach Freisetzungsprinzip des Pflasters unterschiedlich hoch. Sie sollen eine gleichmäßige Freisetzungsrate aus der Pflastermatrix über einen definierten Zeitraum garantieren. In den Pflastern kann daher eine wesentlich höhere Menge Fentanyl vorhanden sein als tatsächlich über die Haut vom Körper aufgenommen wird.

**Nach Angaben der Lauer-Taxe vom 1. November 2009 wurde die Höchstmenge von 340 mg zum Beispiel bei folgenden N3 Packungen mit 20 Fentanyl-Pflastern bisher überschritten:**

Präparat	Fentanylmenge 1 TTS enthält	Gesamt
FENTANYL 1A Pharma 75 µg/h Matrixpflaster	17,34 mg	346,8 mg
FENTANYL 1A Pharma 100 µg/h Matrixpflaster	23,12 mg	462,4 mg
FENTANYL esparma 100 µg/h Pflaster, transdermal	19,2 mg	384,0 mg
FENTANYL- HEXAL MAT 75 µg/h Matrixpflaster	17,34 mg	346,8 mg
FENTANYL- HEXAL MAT 100 µg/h Matrixpflaster	23,12 mg	462,4 mg
FENTANYL Krewel 100 µg/h Pflaster, transdermal	19,2 mg	384,0 mg
FENTANYL Riemser TDS 100 µg/h Pflaster	19,2 mg	384,0 mg
FENTANYL Sandoz 75 µg/h Pflaster, transdermal	17,34 mg	346,8 mg
FENTANYL Sandoz 100 µg/h Pflaster, transdermal	23,12 mg	462,4 mg
FENTANYL TAD MAT 100 µg/h Pflaster, transdermal	19,2 mg	384,0 mg
FENTANYL Teva Matrix 100 µg/h Matrixpflaster	19,2 mg	384,0 mg

Dem Arzt ist es jetzt möglich innerhalb von 30 Tagen eine größere Menge eines Fentanyl-haltigen Arzneimittels mit bis zu 500 mg zu verordnen ohne die Höchstmenge zu überschreiten. Wird die Höchstmenge bei der Verordnung eingehalten, entfällt die Kennzeichnung mit dem Buchstaben „A“. Bitte beachten Sie in diesem Zusammenhang auch unsere Information zu den Verschreibungshöchstmengen von Fentanyl-Pflastern im Abrechnungsrundschreiben Oktober 2007 sowie unseren

Artikel im Verordnungsforum 8 Seite 34 zur Substitution von Fentanyl-Pflastern unter Berücksichtigung der Gesamtbeladungsmenge mit Fentanyl. Weitere Informationen zur Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung sowie eine zum 1. Oktober 2009 aktualisierte FAQ-Liste zum Thema Betäubungsmittel finden sie auf der Homepage des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

## Verordnung von Reimportarzneimitteln und Rabattarzneimitteln

Bei der Verordnung von Reimport- und Rabattarzneimitteln kommt es immer wieder zu Rückfragen in der Arztpraxis und Missverständnisse in der Kommunikation zwischen Arzt und Apotheker. Welche Vorgaben sind bei der Abgabe der von Ihnen verordneten Produkte durch die Apotheke zu beachten und sind Sie als Arzt verpflichtet, Änderungen auf Verordnungen persönlich abzuzeichnen und/oder eine neue Verordnung auszustellen? Im Folgenden finden Sie kurze Antworten auf die wichtigsten Fragen im Zusammenhang mit der Verordnung von Reimport- und Rabattarzneimitteln.

### Reimportarzneimittel

#### **Sie haben ein Originalarzneimittel namentlich verordnet:**

Die Apotheke prüft, ob es zu dem verordneten Originalarzneimittel ein Rabattarzneimittel gibt. Ist kein Rabattarzneimittel vorhanden oder lieferbar, darf die Apotheke das Originalarzneimittel abgeben oder eines der drei preisgünstigsten wirkstoffgleichen Generika oder einen Import wählen.

#### **Sie haben einen Reimport namentlich verordnet:**

Die Apotheke hat als erstes zu prüfen, ob zu dem verordneten Reimport ein Rabattarzneimittel zur Verfügung steht und dieses dann abzugeben. Ist kein Rabattarzneimittel vorhanden oder lieferbar, so wird der verordnete Reimport abgegeben. Ist auch dieser nicht lieferbar, kann die Apotheke einen anderen Import, der allerdings nicht teurer sein darf als der Verordnete, abgegeben. Ist ein Austausch nur gegen einen teureren Reimport oder das Original möglich, muss die Änderung auf der Verordnung von Ihnen als verordnendem Arzt gegengezeichnet werden.

#### **Sie kreuzen auf der Verordnung auf idem an:**

Die Apotheke darf in diesem Fall auch ohne Rücksprache mit dem verordnenden Arzt einen Reimport abgeben. Ist kein Reimport verfügbar, wird das verordnete Arzneimittel abgegeben. Haben Sie einen Reimport verordnet, ist auch hier der Austausch gegen einen preisgleichen oder günstigeren Reimport ohne Rücksprache mit Ihnen, als verordnender Arzt, möglich.

## Rabattarzneimittel

### **Sie haben ein Rabattarzneimittel verordnet, auf dem nicht angekreuzt, aber das Rabattarzneimittel ist nicht lieferbar:**

Hier wird, sofern vorhanden, ein anderes, rabattiertes Arzneimittel abgegeben, ansonsten eines der drei preisgünstigsten Arzneimittel.

### **Sie haben ein Arzneimittel namentlich verordnet und auf dem nicht angekreuzt:**

Die Apotheke muss das verordnete Arzneimittel durch ein Rabattarzneimittel austauschen. Ist kein

Rabattarzneimittel lieferbar, kann das namentlich verordnete Arzneimittel oder eines der drei preisgünstigsten Arzneimittel abgegeben werden.

### **Sie geben auf einer Verordnung nur die Wirkstoffbezeichnung an:**

Die Apotheke muss, sofern vorhanden, ein Rabattarzneimittel abgeben. Ansonsten eines der drei preisgünstigsten Arzneimittel.

## Abgabe von Hilfsmitteln über Depots

Seit dem 1. April 2009 ist die Abgabe von Hilfsmitteln an Versicherte über Depots bei Vertragsärzten unzulässig (Paragraf 128 SGBV). Eine Ausnahme gilt nur dann, wenn es sich um Hilfsmittel handelt, die zur Versorgung in Notfällen benötigt werden. Ebenfalls sind Hilfsmittel, die in der Sprechstundenbedarfsvereinbarung gelistet sind nicht von der gesetzlichen Regelung betroffen, zum Beispiel suprapubische Katheter.

Weitere Informationen finden Sie im Ärzteblatt Baden-Württemberg 6/09 und auf der Homepage des Spitzenverbandes der Krankenkassen: [www.gkv-spitzenverband.de](http://www.gkv-spitzenverband.de).

Die KBV ist bezüglich der Auslegung und der praktischen Handhabbarkeit des Notfallbegriffes weiterhin mit dem GKV-Spitzenverband im Gespräch.

## BESCHLÜSSE DES GEMEINSAMEN BUNDESAUSSCHUSSES (G-BA)

Die aktuellen Therapiehinweise des G-BA haben wir im Folgenden in Auszügen für Sie zusammengestellt. Weitere Informationen zu Wirksamkeit und Therapiekosten entnehmen Sie bitte dem Thera-

piehinweis im Volltext auf der Homepage des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de). Auf Wunsch senden wir Ihnen die Therapiehinweise gerne zu.

### Therapiehinweis zu Palivizumab (Synagis™)

Der Gemeinsame Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen hat am 19. Juni 2008 und 16. Oktober 2008 einen Therapiehinweis zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Palivizumab beschlossen, der mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 27. November 2008 (Bundesanzeiger Nr.181 Seite 4 260) in Kraft getreten ist.

Palivizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper, der in Deutschland zur Prävention der durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen, zugelassen ist. Zu den Risikogruppen gehören Frühgeborene, Kinder mit vorgeschädigter Lunge und /oder Herzfehler und immunsupprimierte Patienten. Die deutsche Behandlungsleitlinie nennt darüber hinaus weitere in Kohortenstudien identifizierte Risikofaktoren. Die Saison für RSV-Infektionen verläuft von November bis April. Eine kausale Behandlung der RSV-Infektion existiert nicht.

#### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Nach Schätzungen machen 50 bis 70 Prozent aller Kinder im ersten Lebensjahr die Infektion durch, in Europa sind 60 bis 90 Prozent der Krankenhausbehandlungen von Kindern wegen einer Bronchiolitis Folge einer RSV-Infektion. Allerdings ist die doku-

mentierte Letalität von RSV-Erkrankungen im Kindesalter in Deutschland mit einem Prozent der Risikopatienten bezogen auf die Häufigkeit der Erkrankung eher als gering anzusehen.

Palivizumab ist nur zur Prophylaxe der RSV-Infektion, nicht zur Therapie zugelassen. Reduziert werden allerdings nur die Hospitalisierungsraten, nicht die Mortalität. Weder die Häufigkeit noch die Dauer einer erforderlichen intensivmedizinischen Therapie oder künstlichen Beatmung werden durch Gabe von Palivizumab vermindert. Bei vielen Kindern, die unter die zugelassenen Indikationen fallen, ist anzunehmen, dass das Risiko für schwerwiegende Erkrankungsverläufe mit Krankenhausaufnahme gering ist und damit vermutlich auch der potenzielle Nutzen der Gabe von Palivizumab.

Der Einsatz von Palivizumab erscheint nur für den eingeschränkten Einsatz bei Kindern mit höherem Risiko für schwere Infektionsverläufe wirtschaftlich:

- Kinder mit hohem Risiko im Alter  $\leq 24$  Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen (zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika) innerhalb der letzten bis wenigstens sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten.
- mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern.

Darüber hinaus erscheint die Gabe unter wirtschaftlichen Aspekten noch vertretbar bei:

- Kindern im Alter von  $\leq 6$  Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 28. Schwangerschaftswoche (28 [+6] Schwangerschaftswochen) geboren wurden
- die als Frühgeborene ab der 29. bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (35 [+6] Schwangerschaftswochen) geboren wurden, wenn mindestens zwei weitere Risikofaktoren vorliegen, die für eine RSV-Infektion disponieren, wie zum Beispiel schwere neurologische Erkrankung, Vorhandensein von Geschwistern im Kindergarten- oder Schulalter; Entlassung aus der Neonatologie zwischen Oktober und Dezember.

Valide Erkenntnisse bei Kindern unter Immunsuppression oder bei Kindern mit Immundefekten fehlen. Das Medikament ist für Erwachsene nicht zugelassen.

**Bitte beachten Sie: Synagis® kann nicht über Sprechstundenbedarf bezogen werden, sondern ist als Einzelrezept auf den Namen des Patienten zu verordnen (siehe Verordnungsforum 4, Seite 39 und Verordnungsforum 7, Seite 20).**

## Therapiehinweis zu Vildagliptin (Galvus®)

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 18. Dezember 2008 einen Therapiehinweis zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Vildagliptin beschlossen, der mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 25. April 2009 in Kraft getreten ist (BAnz. Nr. 62 [Seite 1514] vom 24. April 2009).

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Vildagliptin ist ein weiteres orales Antidiabetikum zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 aus der Wirkstoffklasse der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren.

Neben der Kombination mit Metformin umfasst die Zulassung auch die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, sofern Metformin unverträglich oder kontraindiziert ist, oder einem Glitazon, sofern Patienten für eine Therapie mit Glitazonen geeignet sind. Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Die Zulassung

der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie.

Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein (siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin, [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) oder Verordnungsforum 8, Seite 23). In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben.

Die sich aus der Zulassung ergebenden Kombinationstherapien von Vildagliptin führen zu einer Verteuerung der medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Gegenüber der preiswertesten Kombination oraler Antidiabetika Metformin/ Glibenclamid verteuert der Einsatz der Kombination Metformin/ Vildagliptin die Behandlung um knapp das Vierfache. Der Einsatz der kostenintensiven Kombination Vildagliptin/Glitazon ohne Vorliegen einer Metformin-Unverträglichkeit beziehungsweise Kontraindikation für Metformin ist weder mit der Zulassung der Glitazone noch mit

Leitlinienempfehlungen vereinbar und darüber hinaus unwirtschaftlich.

**Anmerkung:** Am 1. Oktober 2009 erteilte die Europäische Kommission dem Unternehmen Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Onglyza® (Saxagliptin), einem weiteren DPP-4 Inhibitor, in der gesamten Europäischen Union. Wir gehen davon aus, dass ein Therapiehinweis des G-BA auch für dieses Produkt folgen wird. Seit dem 1. November 2009 befindet sich Onglyza® im Handel.

# FÜR SIE GELESEN

## FDA fordert Ergänzung der Warnhinweise für alle TNF- $\alpha$ -Blocker

**Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ, informiert in einer Drug Safety Mail vom 7. August 2009 über risikomindernde Maßnahmen der Food and Drug Administration (FDA) bei TNF- $\alpha$ -Blockern in den USA.**

Die Hersteller von TNF- $\alpha$ -Blockern in den USA wurden von der Food and Drug Administration (FDA) aufgefordert, die Produktinformationen für die Arzneimittel Remicade<sup>®</sup> (Infliximab), Enbrel<sup>®</sup> (Etanercept), Humira<sup>®</sup> (Adalimumab) sowie den nur in den USA zugelassenen Wirkstoffen Cimzia<sup>®</sup> (Certolizumab) bei Morbus Crohn und aktiver rheumatoider Arthritis, und Simponi<sup>®</sup> (Golimumab) bei mittelschweren bis schweren aktiven rheumatischen Krankheiten um folgende Warnhinweise zu ergänzen:

- erhöhte Risiko des Auftretens von Lymphomen und anderen malignen Tumoren bei Kindern und Jugendlichen
- erhöhtes Leukämierisiko bei Erwachsenen und Kindern und die mögliche Induktion einer Psoriasis unter der Behandlung mit TNF-Blockern.

TNF- $\alpha$ -Blocker sind zur Behandlung einer oder mehrerer Erkrankungen des Immunsystems (juvenile idiopathische Arthritis, rheumatoide Arthritis, Psoriasis Arthritis, Plaque Psoriasis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Spondylitis ankylosans) bei Erwachsenen und/oder Kindern und Jugendlichen zugelassen.

Der Einsatz von Medikamenten, die die Wirkung des Tumornekrosefaktors alpha (TNF) blockieren, geht bei Kindern und Jugendlichen mit einem erhöhten Risiko von Lymphomen und anderen Krebserkrankungen einher. Dies zeigte eine von der FDA abgeschlossene Analyse von Berichten zum Auftreten von Lymphomen und anderen Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen unter Behandlung mit TNF- $\alpha$ -Blockern. In einer weiteren

Analyse von Post-Marketing-Berichten wurde das Auftreten von Leukämien bei allen Altersgruppen sowie von Psoriasis bei Patienten, die mit dieser Arzneimittelgruppe behandelt wurden, festgestellt.

Den genauen Wortlaut der Warnhinweise (Information for Healthcare Professionals: Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi)) und Handlungsempfehlungen für Ärzte und Patienten finden Sie auf der Homepage der FDA: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

Die AkdÄ empfiehlt – unabhängig von eventuell erfolgenden Maßnahmen der deutschen oder europäischen Arzneimittelbehörden und den noch nicht in Deutschland zugelassenen beiden TNF- $\alpha$ -Blockern Cimzia<sup>®</sup> (Certolizumab) und Simponi<sup>®</sup> (Golimumab) – schon jetzt die neuen Warnhinweise der FDA zu beachten und bittet um Mitteilung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) im Zusammenhang mit der Anwendung von TNF- $\alpha$ -Blockern.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Auf der Internetseite der AkdÄ finden Sie dafür einen Berichtsbogen, der auch regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird. Es besteht darüber hinaus die Möglichkeit, einen UAW-Verdachtsfall online zu melden.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ, versendet auf Wunsch diesen kostenlosen Newsletter (Drug Safety Mail), der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (zum Beispiel Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe, etc.) in der Rubrik Arzneimittelsicherheit hinweist. Durch ein Abonnement dieses Newsletters erhalten Sie die aktuellsten Informationen automatisch per E-Mail. Weitere Informationen finden Sie auf der Homepage der AkdÄ: [www.akdae.de](http://www.akdae.de)

## Aus „Wirkstoff aktuell“ der KBV

### Allergenpräparat aus Gräserpollen von Wiesenlieschgras zur sublingualen Anwendung (Grazax®)

Die spezifische Immuntherapie (SIT) bewirkt eine veränderte Immunantwort des Körpers auf Allergene. Der Wirkmechanismus der sublingualen Therapie (SLIT) gegenüber der subkutanen Variante (SCIT) ist noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Als ein nachgewiesener Effekt der SLIT gilt ein zunehmender IgG4/IgE-Quotient.

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Grazax® ist die Therapie der Gräserpollen-induzierten Rhinitis und Konjunktivitis mit klinisch relevanten Symptomen, zusätzlich diagnostiziert durch positiven Pricktest und/oder spezifischen IgE-Test auf Gräserpollen\*.

#### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die SIT gilt als einzige kausale Therapieform IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen. Eine SIT sollte nur durchgeführt werden bei nachgewiesener IgE-vermittelter Sensibilisierung mit korrespondierender klinischer Symptomatik durch Allergene, bei denen eine Karenz nicht möglich ist und ein geeigneter Extrakt vorhanden ist.

Therapieform der Wahl ist die subkutane spezifische Immuntherapie (SCIT). Eine sublinguale Therapie mit Grazax® sollte nur durchgeführt werden,

wenn eine subkutane Therapie nicht in Frage kommt (systemische Nebenwirkungen/ Anaphylaxie, kontraindizierte Medikation, Ablehnung durch den Patienten). Diagnostik, Indikationsstellung und Auswahl der relevanten Allergene zur Durchführung einer spezifischen Immuntherapie sollten nur von Fachärzten mit entsprechenden allergologischen Kenntnissen vorgenommen werden.

Bei allergischem Asthma durch Inhalationsallergene ist die Therapie mit Grazax® keine wirksame Alternative zur SCIT.

*\*Nach Veröffentlichung des „Wirkstoff aktuell“ erfolgte eine Erweiterung der Zulassung von Grazax®:*

Seit Dezember 2008 ist Grazax® nicht mehr nur zur Anwendung bei Erwachsenen sondern auch für Jugendliche und Kinder ab fünf Jahren zugelassen. Trotz der Erweiterung der Zulassung sollte die Indikation bei Kindern sorgfältig gestellt werden, da keine Daten zur Therapie mit Grazax® bei Kindern vorliegen, die über eine Gräserpollensaison hinausgehen. Zudem sind bei Kindern einige Nebenwirkungen häufiger zu erwarten als bei Erwachsenen, zum Beispiel Infektionen des oberen Respirationstraktes, Bauchschmerzen, Erbrechen und Lippen-schwellung.

### Budesonid/ Formoterol (Symbicort® Turbohaler®)

Die Kombination des inhalativen Glukokortikosteroids (ICS) Budesonid mit dem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) Formoterol ist für mittel- und schwergradiges Asthma bronchiale indiziert (Stufen 3 bis 5 des Stufenschemas „Medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas“ [1]).

Budesonid wirkt antiinflammatorisch, reduziert die Schleimproduktion und verbessert die mukoziliäre

Clearance. Zusätzlich verstärkt es die Wirkung von Beta-2-Agonisten.

Der selektive Beta-2-Agonist Formoterol hat eine bronchodilatierende Wirkung, die ein bis drei Minuten nach Inhalation einsetzt und im Mittel 12 Stunden anhält. Die Wirksamkeit der fixen Kombination ist vergleichbar mit derjenigen der freien Kombination der Einzelwirkstoffe.

### **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Der Einsatz der fixen Kombination von ICS und LABA bringt gegenüber der freien Kombination beider Wirkstoffe keine Kostenersparnis und zeigt keinen Zusatznutzen. In Einzelfällen kann die Fixkombination zu einer verbesserten Therapieadhärenz beitragen. Nachteilig ist, dass individuelle Dosisanpassungen des jeweiligen Einzelwirkstoffs bei der Anwendung der Fixkombination nicht möglich sind.

Bei leichtem und mittelgradigem Asthma bronchiale (Stufen 1 und 2 des Stufenschemas „Medikamen-

töse Langzeittherapie des Asthmas“) ist die bedarfsweise Anwendung eines kurzwirksamen Beta-2-Agonisten und in Stufe 2 die Dauerbehandlung mit einem niedrig dosierten ICS ausreichend. Die Kombination ICS plus LABA sollte in diesen leichteren Asthmastadien nicht eingesetzt werden, da sich kein zusätzlicher Nutzen bei allerdings höheren Kosten ergibt.

### **Literatur**

[1] Nationale Versorgungsleitlinie Asthma, Konsultationsfassung Stand 09. Februar 2009 [www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de)

## **Duloxetine (Cymbalta®)**

Die Kombination des inhalativen Glukokortikosteroids (ICS) Budesonid mit dem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) Formoterol ist für mittel- und schwergradiges Asthma bronchiale indiziert (Stufen 3 bis 5 des Stufenschemas „Medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas“ [1]).

Budesonid wirkt antiinflammatorisch, reduziert die Schleimproduktion und verbessert die mukoziliäre Clearance. Zusätzlich verstärkt es die Wirkung von Beta-2-Agonisten.

Der selektive Beta-2-Agonist Formoterol hat eine bronchodilatierende Wirkung, die ein bis drei Minuten nach Inhalation einsetzt und im Mittel 12 Stunden anhält. Die Wirksamkeit der fixen Kombination ist vergleichbar mit derjenigen der freien Kombination der Einzelwirkstoffe.

### **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Der Einsatz der fixen Kombination von ICS und LABA bringt gegenüber der freien Kombination beider Wirkstoffe keine Kostenersparnis und zeigt keinen Zusatznutzen. In Einzelfällen kann die Fixkombination zu einer verbesserten Therapieadhärenz beitragen. Nachteilig ist, dass individuelle Do-

sisanpassungen des jeweiligen Einzelwirkstoffs bei der Anwendung der Fixkombination nicht möglich sind.

Bei leichtem und mittelgradigem Asthma bronchiale (Stufen 1 und 2 des Stufenschemas „Medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas“) ist die bedarfsweise Anwendung eines kurzwirksamen Beta-2-Agonisten und in Stufe 2 die Dauerbehandlung mit einem niedrig dosierten ICS ausreichend. Die Kombination ICS plus LABA sollte in diesen leichteren Asthmastadien nicht eingesetzt werden, da sich kein zusätzlicher Nutzen bei allerdings höheren Kosten ergibt.

Duloxetine (Cymbalta®) ist zur Behandlung depressiver Episoden\* bei Erwachsenen zugelassen. Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren darf das Mittel nicht eingesetzt werden.

Der antidepressive Wirkstoff gehört zur Gruppe der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer (SSNRI).

UAW treten unter Duloxetine genauso häufig auf wie unter nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahmehemmer (NSMRI, tri- und tetrazyklische Antidepressiva) oder unter selektiven Serotonin-

Rückaufnahmehemmer (SSRI). Für Patienten mit bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist Duloxetin genau wie die beiden anderen Wirkstoffgruppen nicht geeignet. Bei unkontrolliertem Bluthochdruck kann Duloxetin die Gefahr hypertensiver Krisen erhöhen. Wie bei allen anderen Antidepressiva besteht das Risiko einer Induktion von Suizidgedanken.

### **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Bei leichten Formen der Depression sollten Antidepressiva erst dann eingesetzt werden, wenn andere Maßnahmen, wie zum Beispiel stützende Psychotherapie, erfolglos waren. Sichere Hinweise auf einen Behandlungsvorteil durch den Einsatz von Duloxetin in der ambulanten Depressionstherapie gegenüber anderen Antidepressiva wie den kos-

tengünstigeren NSMRI oder SSRI gibt es nicht. Ebenso werden die höheren Kosten für Duloxetin nach aktueller Datenlage nicht durch geringere indirekte Kosten kompensiert. Duloxetin sollte deshalb gezielt nur als Mittel der Reserve bei individuellen Unverträglichkeiten der First-line-Therapien mit NSMRI und SSRI eingesetzt werden. Bei Therapieresistenz auf SSRI gibt es keine wissenschaftlichen Hinweise darauf, dass eine Umstellung auf Duloxetin eine wirksame Therapieoption ist.

*\*Cymbalta® ist auch zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie und zur Behandlung der generalisierten Angststörung bei Erwachsenen zugelassen.*

*Duloxetin ist als Yentreve® zur Behandlung von Frauen mit mittelschwerer bis schwerer Belastungsharninkontinenz zugelassen.*

# AUS DEM PRÜFGESCHÄFT

## Anträge auf Feststellung eines sonstigen Schadens wegen falscher Diagnoseverschlüsselung und scheinbarem Off-Label-Use!

Im Augenblick stellen wir fest, dass sich sonstige Schadensanträge der Gesetzlichen Krankenkassen häufen, die auf die Ingressnahme der Vertragsärzteschaft im Hinblick auf einzelne, häufig teure Arzneimittel, hinauslaufen. Beispielsweise wird die Anwendung des Fertigarzneimittels Xeloda® beanstandet, ausführlich der Anwendungsbereich laut der Fachinformation vorgetragen. Die gleiche Prozedere findet sich dann beim selben Patienten noch für das Fertigarzneimittel Herceptin®. Anschließend wird der Antrag mit der Feststellung begründet, aus den der Kasse vorliegenden Abrechnungsdaten gehe hervor das die Patientin nicht an einer Erkrankung leide, die mit einer Kombination aus einer Xeloda® und Herceptin® behandelt werden dürfe. Es handelt sich also um eine nicht zulässige Off-Label-Verordnung. Dem Antrag zur Begründung beigefügt sind Diagnoseübersichten über alle im laufenden Quartal verschlüsselten ICD 10 Diagnosen bei allen in diesem Quartal besuchten Vertragsärzten. Weitere Beispiele finden sich für die Verordnung von Axura® (Memantin) bei einem Patienten, bei dem die Diagnose Alzheimer vermisst wird, für Octagam® Infusionslösung mit der nicht passenden Diagnose Multipler Sklerose und bei vielen weiteren Präparaten. Die beantragen Regresssummen sind zum Teil erheblich, im erst genannten Beispiel fallen knappe 3.000 Euro an.

### Wie können Sie sich vor dieser Regressfalle schützen?

Ganz wichtig ist, dass Sie in jedem Einzelfall sowohl Zulassungsbereich nach der Fachinformation als auch die dazugehörigen ICD-Schlüsselnummern sorgfältig auswählen, damit Sie bereits im Vorfeld erkennen können, dass hier eine Off-Label-Konstellation vorliegt. Erfahrungsgemäß sind solche Off-Label-Verordnungen häufig durch Entlassempfehlungen aus dem klinischen Bereich entstanden. Hierauf kann man in seiner Stellungnahme zu dem Prüfantrag zwar Bezug nehmen, ob diese Argumentation aber vor einem Regress schützt, ist zweifelhaft und kann in jedem Einzelfall anders aussehen. Ziel sollte deshalb sein, durch erkennen der Off-Label-Konstellation schon im Vorfeld möglichst einen solchen Antrag zu vermeiden.

Bei Verfahrensweise Off-Label-Use siehe Verordnungsforum 5 Seite 14.

**Hinweis:** Codier-Richtlinien sind auf Bundesebene in Arbeit. Man erhofft sich davon eine präzisere Verschlüsselung, die auch für die Geldflüsse unter den Krankenkassen (Morbi-RSA) wichtig ist.

Teila

# INFORMATIONEN DER KV BADEN-WÜRTTEMBERG UND DER LANDESVERBÄNDE DER KRANKENKASSEN IN BADEN-WÜRTTEMBERG

## Wer ist die Arbeitsgruppe Arzneimittel?

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

Die Arbeitsgruppe erstellt Informationen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise und erfüllt somit den gesetzlichen Auftrag nach Paragraf 73 Absatz 8 SGB V.

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

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

# NEUE ARZNEIMITTEL

## Prasugrel (Efient®)

### Handelspräparat Efient®

Prasugrel ist ein weiterer Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der Thienopyridine, der seit April 2009 unter dem Handelsnamen Efient® erhältlich ist.

### Zugelassene Indikation

Im Vergleich zu Clopidogrel verfügt Prasugrel über einen recht engen Zulassungsrahmen und ist nur in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom nach perkutaner Koronarintervention (PCI) zugelassen [1].

### Wirkungsweise

Prasugrel ist ein Prodrug, welches unter Beteiligung des Cytochrom- P-450- Systems zu aktiven und inaktiven Metaboliten verstoffwechselt wird. Der aktive Metabolit hemmt die Thrombozytenaggregationshemmung irreversibel durch Bindung an den Adenosin-Diphosphat-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>. Die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 30 Minuten erreicht. In erster Linie sind an der Metabolisierung die Isoenzyme CYP3A4 und CYP2B6 beteiligt. Das Isoenzym CYP2C19 spielt dagegen eine eher untergeordnete Rolle, was insofern von Bedeutung ist, da CYP2C19 derzeit stark in der Diskussion um eine Interaktion von Clopidogrel und Protonenpumpeninhibitoren steht [4,6]. Es gibt Hinweise, dass Clopidogrel bei Patienten mit einer niedrigen Aktivität von CYP2C19 keine ausreichende Wirkung hat [8].

### Klinische Studien

Die Zulassung von Prasugrel beruht überwiegend auf der prospektiven, randomisierten, doppelblinden Triton-TIMI® 38-Studie mit über 13.000 Patienten, die zusätzlich zu 75 mg-325 mg ASS entweder Prasugrel (10 mg) oder Clopidogrel (75 mg)

*\*Triton-TIMI= Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel*

erhielten. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 14,5 Monate. Als primärer Endpunkt wurde die Abnahme der Gesamtzahl an kardiovaskulären Todesfällen, Herzinfarkten und Schlaganfällen definiert. Prasugrel verringerte signifikant die Gesamtzahl kardiovaskulärer Todesfälle, Herzinfarkte und Schlaganfälle (9,4 Prozent unter Prasugrel versus 11,5 Prozent unter Clopidogrel). Der Überlegenheit in Bezug auf den primären Endpunkt steht ein erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber (schwere Blutungskomplikationen unter Prasugrel 1,4 Prozent versus unter Clopidogrel 0,9 Prozent). Beide Therapiegruppen unterscheiden sich nicht signifikant in der Gesamtmortalität [2,3,4,6].

### Nebenwirkungen

Häufigste Nebenwirkungen sind Anämien, Hämatome, gastrointestinale Blutungen, Hämaturie, sowie Blutungen und Blutergüsse an den Einstichstellen. Ein erhöhtes Blutungsrisiko zeigte sich insbesondere bei Patienten, die weniger als 60 Kilogramm wiegen, bei Patienten, die 75 Jahre oder älter waren und bei Patienten, die bereits transitorische ischämische Attacken oder einen Schlaganfall erlitten hatten. Daher wird für Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 Kilogramm anstatt der 10 mg eine 5 mg Erhaltungsdosis empfohlen. Für Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, besteht keine Empfehlung. Sollte dennoch eine Behandlung in dieser Altersgruppe notwendig sein, sollte auch hier eine 5 mg Erhaltungsdosis verordnet werden. Bei Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall in der Vorgeschichte ist Prasugrel kontraindiziert [1].

### Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- In der TRITON-TIMI-Studie zeigte sich Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und PCI in Bezug auf den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall als überlegen. Die Überlegenheit ist vor allem auf die Reduktion

- der Rate nichttödlicher Myokardinfarkte zurückzuführen und zeigt sich besonders stark in den ersten 30 Tagen der Therapie [2, 3, 4, 5, 6].
- Zwischen beiden Arzneistoffen fand sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität [5,6].
  - Bei Patienten über 75 Jahre und Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 Kilogramm darf aufgrund des möglichen Risikos von Blutungen Prasugrel nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall in der Vorgeschichte ist Prasugrel kontraindiziert [1].
  - Der Nutzen von Prasugrel zeigt sich überwiegend bei Diabetes-Patienten und bei Patienten mit Stent-Implantation [3].
  - Die Überlegenheit von Prasugrel geht einher mit einer höheren Plättchenhemmung in der angewandten Dosierung und damit auch mit einer erhöhten Blutungsgefahr [2,3,5,6].
  - Angesichts des hohen Blutungsrisikos unter Prasugrel ist die Therapie sorgfältig im Hinblick auf Nutzen und Risiken abzuwägen. Der Einsatz scheint vor allem bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und geringerem Blutungsrisiko mit Vorteilen verbunden zu sein.
  - Gerade in Bezug auf die Langzeittherapie sollte das Risiko vermehrter Blutungsereignisse unter Prasugrel nicht unterschätzt werden.
  - Die Tagestherapiekosten sind bis zu neun Prozent teurer als ein Clopidogrel-Original und bis zu 66 Prozent teurer als ein Clopidogrel-Generikum.

### Kostenvergleich

Präparat	Wirkstoff	Dosierung	Packungsgröße	Kosten Originalpackung	Tagestherapiekosten (Euro)
Efient®	Prasugrel	10 mg*	28 Tabl.	89,31	3,19
			98 Tabl.	288,49	2,94
Plavix®	Clopidogrel-sulfat	75 mg	28 Tabl.	85,26	3,05
			100 Tabl.	279,75	2,80
Iscover®	Clopidogrel-sulfat	75 mg	28 Tabl.	82,00	2,93
			100 Tabl.	268,12	2,68
Clopidogrel-Generika	Clopidogrelbesilat	75 mg	28 Tabl.	ab 29,08	ab 1,04
			100 Tabl.	ab 99,09	ab 0,99

\*nach Angaben der Fachinformation, Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe online 1. November 2009

### Fazit

- Im Allgemeinen wirtschaftlich ist die Wirkstoff-Verordnung von Clopidogrel

### Literatur

- [1] Fachinformation Efient®, Stand März 2009, [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
- [2] Neue Arzneimittel: Efient®, Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Stand 16.04.2009, [www.akdae.de](http://www.akdae.de)
- [3] Arzneimittel im Blickpunkt Nr. 25/2009: Prasugrel, Information der KV, Stand 08. Juli 2009, [www.kvb.de](http://www.kvb.de)
- [4] Neue Arzneistoffe, 79 Thrombozytenaggregationshemmer, Prasugrel, Efient®,
- [5] Pharmazeutische Zeitung Online, [www.pharmazeutische-zeitung.de](http://www.pharmazeutische-zeitung.de)
- [6] Arznei-Telegramm 2009, 40. Jahrgang Nr. 4
- [7] Neue Arzneimittel, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 56. Jahrgang, Nr 6
- [8] Arzneimittelbrief 2009, 43, 25 : Pharmakogenetische Effekte am Beispiel Clopidogrel

## Dabigatranetexilat (Pradaxa®)

### Handelspräparat Pradaxa®

Seit April 2008 ist mit Dabigatranetexilat erneut ein oraler Thrombinhemmer auf dem Markt. Der erste Vertreter dieser Wirkstoffklasse - Ximelagatran - wurde im Februar 2006 wegen schwerer Leberschäden weltweit vom Markt genommen. [1]

### Zugelassene Indikationen

Pradaxa ist zugelassen zur Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz. [2]

### Wirkungsweise

Nach oraler Aufnahme wird Dabigatranetexilat – ein Prodrug ohne antikoagulatorische Wirkung - in die aktive Form Dabigatran umgewandelt. Der Wirkstoff Dabigatran ist ein kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Inhibitor. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibrin gebundenes Thrombin. Da Thrombin (Gerinnungsfaktor IIa) in der Gerinnungskaskade die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin bewirkt, verhindert seine Hemmung die Thrombin-induzierte Thrombosentstehung. Die Umwandlung des Prodrugs in die Wirkform erfolgt unabhängig von Cytochrom P 450-Enzymen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern sowie bei Wirkstoffen, die mit P-Glykoprotein-Transportern interagieren sind Wechselwirkungen möglich. Die empfohlene Dosis von Dabigatran ist 220 mg einmal täglich. Die absolute Bioverfügbarkeit von Dabigatran nach oraler Anwendung liegt bei etwa 6,5 Prozent. Weitere Informationen bitten wir der Fachinformation in der jeweils gültigen Fassung zu entnehmen [2, 3].

### Klinische Studien

Die europäische Zulassungsbehörde hat für die Zulassung zur perioperativen Prophylaxe von VTE nach Hüft- oder Kniegelenksersatz-Operationen vier Studien berücksichtigt. Ziel der Studien war, die Nichtunterlegenheit gegenüber Enoxaparin (Clexane®) nachzuweisen. Die europäischen Studien RE-NOVATE und RE-MODEL vergleichen Dabigatran (150 mg beziehungsweise 220 mg) jeweils gegen Enoxaparin (40 mg täglich). In ihnen gelingt der Nachweis einer Nichtunterlegenheit für den primären Endpunkt (Kombination aus venöser Thromboembolie und Gesamtmortalität). Die Raten schwerer und leichter Blutungen unter Dabigatran und Enoxaparin weisen keine signifikanten Unterschiede auf. In der nordamerikanischen Studie RE-MOBILZE misslingt der Nachweis einer Nichtunterlegenheit von Dabigatran – eingesetzt in derselben Dosierung wie in den oben genannten Studien – gegenüber Enoxaparin in der in Nordamerika empfohlenen Dosis von zweimal 30 mg täglich bei Patienten, die sich einer Kniegelenksersatz-Operation unterzogen.

Zur Untersuchung von Dabigatran laufen derzeit weitere Studien oder sind gerade abgeschlossen worden. Sie könnten nach Abschluss der Datenauswertung zur Ausweitung der Zulassung führen: RE-LY untersuchte die Wirksamkeit im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Schlaganfallprophylaxe über einen Zeitraum von 24 Monaten. Weitere Studien laufen zur Untersuchung von Dabigatran zur Akuttherapie von VTE, zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit akuter symptomatischer VTE sowie zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. [3, 4, 5, 6, 7, 8, 10]

*RE-NOVATE und RE-MODEL: hierbei handelt es sich laut Firmenangaben um Fantasienamen ohne Bezug zum Studientitel*

*RE-LY = Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy*

**Tabelle 1:**

Studie	Operation (n), Dauer der Therapie	Interventionen mit Dosis pro Tag	Venöse Thromboembolie oder Tod	Schwere Blutungen
RE-MODEL	KTP (2076), 8 Tage	150 mg D	40,5 %	1,3 %
		220 mg D	36,4%	1,5 %
		40 mg E	37,7 %	1,3 %
RE-NOVATE	HTP (3494) 28 – 35 Tage	150 mg D	8,6 %	1,3 %
		220 mg D	6,0 %	2,0 %
		40 mg E	6,7%	1,6 %
RE-MOBILIZE	KTP (2615) 12 – 15 Tage	150 mg D	33,7 %*	0,6 %
		220 mg D	31,1 %*	0,6 %
		2 x 30 mg E	25,3 %*	1,4 %

D = Dabigatran, E = Enoxaparin, HTP = Hüft-Totalendoprothese; KTP = Knie-Totalendoprothese;  
\* = Nicht-Unterlegenheit nicht erreicht

### Nebenwirkungen und Hinweise

Häufigste Nebenwirkung bei Einsatz in den zugelassenen Indikationen sind Blutungen, die laut Fachinformation bei etwa 14 Prozent der Studienteilnehmer auftraten. Die Raten schwerer und leichter Blutungen unter Dabigatran und Enoxaparin unterscheiden sich nicht signifikant. In den Studien sind erhöhte Transaminasen (über das Dreifache der Norm) zwar etwas seltener vorgekommen als unter Enoxaparin. Diese Arbeiten eignen sich aber nicht zur Klärung des lebertoxischen Potenzials von Dabigatran, Ergebnisse weiterer Studien müssen hierzu abgewartet werden. Patienten mit Erhöhung der Leberenzymwerte über das Zweifache des oberen Grenzwertes des Normbereichs waren von der klinischen Prüfung ausgeschlossen. Die Anwendung von Pradaxa® wird daher für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

Dabigatran wird zu 85 Prozent – hauptsächlich in unveränderter Form – über den Urin eliminiert. Bei Patienten mit mittelgradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) wird empfohlen, die Dosis auf 150 mg pro Tag zu reduzieren. Die Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist kontraindiziert. Weiterhin beste-

hen Kontraindikationen bei Patienten mit akuten, klinisch relevanten Blutungen und bei gleichzeitiger Behandlung mit Chinidin. Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 Kilogramm sowie älteren Patienten liegen begrenzte Daten vor; diese Patienten sollten daher engmaschig auf Anzeichen für eine Blutung oder Anämie überwacht werden. Bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko ist Dabigatran mit Vorsicht einzusetzen.

Da Dabigatran mit den Standardtests der Gerinnungsdiagnostik (Quick-Wert und partielle Thromboplastinzeit (PTT)) interagiert, wird die perioperative Gerinnungsdiagnostik bei Patienten unter dieser Medikation erheblich erschwert. Es gibt kein Antidot gegen Dabigatran, Überdosierung führt zu einem erhöhten Blutungsrisiko. Dabigatran ist dialysefähig, es liegen aber keine klinischen Erfahrungen vor, die den Nutzen dieses Ansatzes in klinischen Prüfungen zeigen. [2, 3, 4, 9, 11]

### Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Dabigatran ist nach dem wegen schwerwiegender Leberschäden 2006 vom Markt genommenen Ximelagatran der zweite per os einzunehmende direkte Thrombin-Inhibitor.

- Dabigatran scheint nach elektivem Hüft- oder Kniegelenksersatz im Vergleich zu Enoxaparin nicht unterlegen zu sein.
- Dabigatran scheint ein in etwa mit Enoxaparin vergleichbares Risiko für Blutungskomplikationen zu besitzen.
- Eine abschließende Beurteilung der neuen Therapieoption wird erst möglich sein, wenn ausreichende Langzeitdaten zur Sicherheit (Blutungen, Leberfunktion) vorliegen.
- Vergleiche gegen andere Antikoagulantia, auch gegen Rivaroxaban stehen noch aus.
- Die Tagestherapiekosten von Dabigatran verteuern die Therapie um 6 bis 25 Prozent verglichen mit Enoxaparin. Es existiert keine für die Prophylaxe nach elektivem Kniegelenksersatz geeignete Packungsgröße von 20 Kapseln.

### Kostenvergleich

Präparat	Wirkstoff	Dosierung*	Packungsgröße	Kosten Originalpackung	Tagestherapiekosten [Euro]
Pradaxa®	Dabigatran	220 mg	10 Kps. zu 110 mg	42,20	8,44
			30 Kps. zu 110 mg	106,89	7,13
Clexane®	Enoxaparin	40 mg	10 Kps. zu 40 mg	67,41	6,74

Dosierung nach Angaben der Fachinformation, Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe online 15. Oktober 2009

### Fazit

- Dabigatran kann eine Therapiealternative bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen Niedermolekulare Heparine und Fondaparinux sein.
- Aufgrund der Kosten und noch fehlender Langzeitdaten sollte der Einsatz zurückhaltend erfolgen.
- Der Einsatz von Dabigatran in anderen Indikationen wird in weiteren Studien untersucht. Hieraus könnten sich auch genauere Kenntnisse über die Leberverträglichkeit sowie andere seltene Nebenwirkungen ergeben.

### Literatur

- [1] Melagatran® Injektionslösung / Exanta® Filmtabletten, Marktrücknahme, Rote Hand Brief, Astra Zeneca, 14.2.2006
- [2] Fachinformation Pradaxa®, www.fachinfo.de, März 2009
- [3] Neue Arzneistoffe 2008, Prof. Morck, Pharmazeutische Zeitung, www.pharmazeutische-zeitung.de
- [4] Arznei-Telegramm, 2008, 39. Jahrgang, Nr. 5
- [5] klinische Entwicklung von Dabigatranetexilat, www.pradaxa.de
- [6] Lepic K., Crowther M.A., A logical approach to surgical thromboprophylaxis, Current Opinion in Hematology 2009, 16:397–401
- [7] „Rivaroxaban und Dabigatran – ein Fortschritt in der oralen Antikoagulation? Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Ausgabe 3, Mai 2009, www.akdae.de
- [8] Vorhofflimmern: Dabigatran als Alternative zu Warfarin, 31. August 2009, Deutsches Ärzteblatt, www.aerzteblatt.de
- [9] Bounameaux H. The novel anticoagulants: entering a new era, Swiss Medical Weekly 20 09;139(5–6):
- [10] Jeffrey S. Ginsberg et al., Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate versus North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty Surgery (RE-MOBILIZE), The Journal of Arthroplasty Vol. 24 No. 1 2009
- [11] Heindl B., Spannagl M., Neue orale Antikoagulanzen Konsequenzen für die perioperative Gerinnungsdiagnostik und –therapie, Anaesthesist 2009 DOI 10.1007/s00101-009-1623-z

## Rivaroxaban (Xarelto®)

### Handelspräparat Xarelto®

Mit Rivaroxaban erhielt Ende September 2008 das zweite per os einzunehmende Mittel zur Thromboembolieprophylaxe bei Erwachsenen nach elektivem Hüft- oder Kniegelenksersatz die Zulassung. Rivaroxaban ist seit Mai 2009 unter dem Handelsnamen Xarelto® erhältlich.

### Zugelassene Indikation

Rivaroxaban ist zugelassen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Erwachsenen nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen [1].

### Wirkungsweise

Rivaroxaban ist ein direkter, hochselektiver und reversibler Hemmstoff von Faktor Xa und unterbricht sowohl den intrinsischen als auch den extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade. Dadurch wird sowohl die Bildung von Thrombin als auch die von Blutgerinnseln gehemmt ohne Thrombin selbst oder die Thrombozyten zu beeinflussen. Eine Überwachung der Gerinnungsparameter in der klinischen Routine ist nicht erforderlich. Nach oraler Einnahme wird Rivaroxaban rasch und nahezu vollständig resorbiert, die maximale Plasmakonzentration wird zwei bis vier Stunden nach der oralen Gabe erreicht. Die Einnahme erfolgt einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. Rivaroxaban wird unter anderem über das CYP3A4 sowie als Substrat des Transportproteins P-Glykoprotein (P-gp) verstoffwechselt. Starke Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp (zum Beispiel Azol-Antimykotika, HIV-Proteaseinhibitoren) können daher die Plasmakonzentration von Rivaroxaban in einem klinisch relevanten Ausmaß erhöhen, was zu einem gesteigerten Blutungsrisiko führen kann. Umgekehrt können starke CYP3A4-Induktoren (zum Beispiel Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut) die Plasmakonzentration von Rivaroxaban senken [6].

### Klinische Studien

Die Zulassung in der europäischen Union basiert auf dem RECORD-Studienprogramm (RECORD 1-4), in das mehr als 12.000 Patienten eingeschlossen waren, die einen elektiven totalen Hüft- (RECORD 1 und 2) oder Kniegelenksersatz (RECORD 3 und 4) erhielten. Alle vier Studien verglichen doppelblind Rivaroxaban 10 mg einmal täglich per os gegen Enoxaparin subcutan in unterschiedlicher Dosierung und Dauer (siehe Tabelle 1) zur Thromboseprophylaxe nach Hüft- beziehungsweise Kniegelenksersatz. Primärer Endpunkt hinsichtlich der Wirksamkeit war ein kombinierter Endpunkt aus tiefer Beinvenenthrombose, Lungenembolie oder Gesamtmortalität, sekundärer Endpunkt unter anderem eine symptomatische Thromboembolie (Kombination aus Beinvenenthrombose und Lungenembolie). Primärer Endpunkt hinsichtlich der Sicherheit war das Auftreten einer schweren Blutung unter Therapie [3,5,6].

Ereignisse des primären kombinierten Endpunktes treten in allen vier Studien unter Rivaroxaban signifikant seltener auf als unter Enoxaparin (siehe Tabelle 1). Im Hinblick auf den sekundären Endpunkt (symptomatische schwere Thromboembolie) ist das Ergebnis weniger deutlich, in RECORD 4 sogar statistisch nicht signifikant [3,5]. RECORD 4 ist die einzige der vier Studien in denen Rivaroxaban gegen eine höhere Enoxaparin-Dosis (RECORD 1-3 : 10 mg versus 40 mg; RECORD 4: 10 mg versus zweimal 30 mg) verglichen wurde. Blutungskomplikationen unterscheiden sich in allen vier Studien nicht signifikant, scheinen aber unter Rivaroxaban numerisch häufiger vorzukommen [3,5,6].

*RECORD-Studienprogramm = RECORD-Studienprogramm (RECORD 1-4), Regulation of Coagulation in major Orthopedic surgery reducing the Risk of DVT (tiefe Venenthrombose) and PE (Lungenembolie)*

**Tabelle 1 :**

Studie	Operation (n)	Enoxaparin Tagesdosis, Dauer (s.c.)	Rivaroxaban Tagesdosis, Dauer (oral)	Schwere Blutung Enoxaparin vs. Rivaroxaban	TVT, PE oder Tod Enoxaparin vs. Rivaroxaban	Sympt. Thromboembolie Enoxaparin vs. Rivaroxaban
RECORD1	HTP (4541)	1x40 mg, 35 d	1x 10 mg, 35 d	0,1% vs. 0,3%	3,7% vs. 1,1%	-----
RECORD2	HTP (2509)	1x40 mg, 10-14 d	1x 10 mg, 31-39 d	0,5% vs. 0,6%	9,3% vs. 2,0%	1,2% vs. 0,2%
RECORD3	KTP (2531)	1x40 mg, 10-14 d	1x 10 mg, 10-14 d	<0,1% vs. <0,1%	18,9% vs. 9,6%	2,0% vs. 0,7%
RECORD4	KTP (3148)	2 x 30 mg, 10-14 d	1x 10 mg, 10-14 d	0,3% vs. 0,7%	10,1% vs. 6,9%	1,2% vs. 0,7%*

TVT = Tiefe Beinvenenthrombose; PE = Lungenembolie; ARR = Absolute Risikoreduktion; HTP = Hüft-Totalendoprothese; KTP = Knie-Totalendoprothese;

\* = Unterschied nicht signifikant

### Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen sind Anstieg der gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), beziehungsweise Transaminasen, Anämien, Übelkeit und postoperative Blutungen. Schwere Leberfunktionsstörungen sind allerdings bisher unter Rivaroxaban nicht beschrieben. Bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko ist Rivaroxaban mit Vorsicht einzusetzen. Ein Drittel der Substanz wird unverändert über die Niere ausgeschieden, daher wird die Anwendung von Rivaroxaban bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <15 ml/min. nicht empfohlen [1].

### Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz scheint Rivaroxaban eine überlegene Wirksamkeit auf die Rate symptomatischer Venenthrombosen im Vergleich zu Enoxaparin zu haben [8,9,10,11].
- Blutungskomplikationen kommen unter Rivaroxaban numerisch etwas häufiger vor als unter Enoxaparin.
- Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar [1].
- Eine abschließende Beurteilung der neuen Therapieoption wird erst möglich sein, wenn ausreichende Langzeitdaten zur Sicherheit (Blutungen, Leberfunktion) vorliegen.
- Die Tagestherapiekosten von Rivaroxaban sind circa 27 Prozent teurer als die von Enoxaparin.

## Kostenvergleich

Präparat	Wirkstoff	Dosierung**	Packungsgröße	Tagestherapiekosten (Euro)
Xarelto®	Rivaroxaban	10 mg*	10 Tbl. Zu 10 mg	7,73
			30 Tbl. Zu 10 mg	7,09
Clexane®	Enoxaparin	40 mg	10 Fsp. zu 40 mg	6,06
			20 Fsp. zu 40 mg	5,62

Dosierung \* nach Angaben der Fachinformation

\*\*nach Angaben der Fachinformation;bezogen auf die Indikation (hohes Risiko)

Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe online 15. Oktober 2009

### Fazit :

- Rivaroxaban ist der erste per os einzunehmende selektive Faktor-Xa-Inhibitor.
- Rivaroxaban kann eine Therapiealternative bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen Niedermolekulare Heparine und Fondaparinux sein.
- Aufgrund der Kosten und noch fehlender Langzeitdaten sollte der Einsatz zurückhaltend erfolgen.

## Literatur

- [1] Fachinformation Xarelto®, Stand Mai 2009, [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
- [2] „Rivaroxaban und Dabigatran – ein Fortschritt in der oralen Antikoagulation? Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Ausgabe 3, Mai 2009, [www.akdae.de](http://www.akdae.de)
- [3] “Rivaroxaban – eine Alternative zu Heparin bzw. bewährten oralen Antikoagulanzen? Die RECORD-Studien“, Arzneimittelbrief 2008, Jahrgang 42, Nr. 76
- [4] „Thromboseprophylaxe mit Rivaroxaban“, Pharmazeutische Zeitung Online, [www.pharmazeutische-zeitung.de](http://www.pharmazeutische-zeitung.de)
- [5] Arznei-Telegramm 2008, 39. Jahrgang Nr. 11
- [6] Neue Arzneimittel, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 56. Jahrgang, Nr 2
- [7] U. Schwabe, D. Paffrath, Arzneiverordnungsreport 2009, S. 89f.
- [8] Eriksson, B.I., et al., Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty (RECORD1): N. Engl. J. Med. 2008, 358, 2765.
- [9] Lassen, M.R., et al., Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty (RECORD3): N. Engl. J. Med. 2008, 358, 2776.
- [10] Kakkar, A.K., et al., Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial (RECORD2): Lancet 2008, 372, 31.
- [11] Turpie, A.: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial, Lancet 2009; 373: 1673–80

## Capsaicin (Qutenza®)

### Handelspräparat Qutenza®

Qutenza® (8 Prozent) ist ein kutanes Pflaster mit einer Fläche von 280 cm<sup>2</sup> und enthält insgesamt 179 mg Capsaicin entsprechend 640 µg Capsaicin/cm<sup>2</sup> Pflaster. Weitere Bestandteile der Originalpackung sind ein Reinigungsgel (0,2 mg/g Butylhydroxyanisol), sowie Nitrilhandschuhe, ein Paar Socken, Verbandmull und ein Abfallbeutel. Qutenza® ist seit Mai 2009 zentral in Europa zugelassen.

### Bitte beachten Sie:

**In Deutschland ist das Präparat Qutenza® noch nicht im Handel. Eine direkte Anfrage bei GP Grenzach Produktions GmbH, Grenzach-Wyhlen erbrachte keine weiteren Auskünfte bezüglich des avisierten Preises und des voraussichtlichen Einführungsdatums.**

### Zugelassene Indikationen

Qutenza® wird angewendet zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen, die nicht an Diabetes leiden. Qutenza® kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Schmerzen angewendet werden.

### Wirkungsweise

Capsaicin ist ein hochselektiver Agonist für den TRPV1-Rezeptor (transient receptor potential vanilloid 1). Im Ersteffekt werden dadurch kutane Nozizeptoren aktiviert, was zu Stechen und Erythem durch Freisetzung von vasoaktiven Neuropeptiden führt. Dadurch werden die kutanen Nozizeptoren weniger empfindlich für verschiedene Reize. Diese sogenannte Desensibilisierung, welche dem späteren Wirkungsstadium zu Grunde liegt, verursacht vermutlich die Schmerzlinderung. Die durch Capsaicin induzierten Veränderungen in den kutanen Nozizeptoren sind reversibel und die normale Wahrnehmung von schädlichen Empfindungen tritt bei gesunden Probanden innerhalb weni-

ger Wochen wieder ein. Qutenza® darf wegen starker Hautreaktionen nicht am Kopf oder im Gesicht angewandt werden! Die Anwendung dauert zwischen 30 Minuten (zum Beispiel bei HIV-assoziiierter Neuropathie der Füße) und 60 Minuten (zum Beispiel bei postherpetischer Neuralgie) und kann alle 90 Tage wiederholt werden.

### Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Capsaicin-Pflaster (8 Prozent) nach einmaliger Applikation wurde in vier Phase-III-Studien, welche eine Beobachtungsdauer von 12 Wochen aufwiesen, doppelblind, kontrolliert und multizentrisch untersucht. Zwei Studien betrafen Patienten mit postherpetischer Neuralgie (PHN), zwei weitere Studien untersuchten die Wirksamkeit bei schmerzhafter HIV-assoziiierter Neuropathie (HIV-AN) gegenüber Placebopflaster. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Schmerzreduktion in den vergangenen 24 Stunden beziehungsweise in den vergangenen 12 Wochen auf einer numerischen Schmerzskala (Numeric Pain Rating Scale, NPRS).

In den Studien an Patienten mit postherpetischer Neuralgie (insgesamt 818 Patienten) führte die einmalige Applikation des Qutenza®-Pflasters in den Beobachtungswochen zwei bis acht zu einer durchschnittlichen Schmerzreduktion um 29,6 Prozent beziehungsweise 32,0 Prozent im Vergleich zur Placebogruppe mit 19,9 Prozent beziehungsweise 14,4 Prozent. Der Unterschied erreichte statistische Signifikanz.

In einer Studie zur HIV-assoziierten Neuropathie mit insgesamt 307 Patienten ergab sich eine Schmerzreduktion in den Wochen zwei bis 12 nach 30- und 60-minütiger Anwendung des Pflasters um 24,7 Prozent beziehungsweise 27,7 Prozent. Die placebobehandelten Personen zeigten nur eine Schmerzreduktion von 10,7 Prozent ( $p = 0,0026$ ). Eine weitere Studie an 494 HIV-Patienten konnte dieses Ergebnis jedoch nur im Trend bestätigen, ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

### Nebenwirkungen

Im Laufe einer einstündigen Anwendung des Pflasters wird nur etwa ein Prozent des Capsaicins durch die Haut resorbiert. Maximalkonzentrationen im Blut weniger als 5 ng/ml wurden etwa 20 Minuten nach Entfernung des Pflasters gemessen. Drei bis sechs Stunden später ist der Wirkstoff aus dem systemischen Kreislauf verschwunden. Hieraus ergibt sich, dass systemische Nebenwirkungen eher indirekt auftreten, zum Beispiel in Form eines Blutdruckanstieges durch verstärkte Schmerzen. 67 Prozent der in den Studien untersuchten 1.327 Patienten zeigten unerwünschte Reaktionen im Zusammenhang mit dem Arzneimittel. Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) traten vorübergehendes lokales Brennen, Schmerzen, Erythem und Pruritus an der Anwendungsstelle auf. Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) waren Herpes zoster, Augenreizung, Hypästhesie, Tachykardie, Übelkeit, Muskelkrämpfe, Urtikaria an der Anwendungsstelle, Parästhesien, Entzündungen, Bluterguss an der Anwendungsstelle, periphere Ödeme. Bei Verdacht auf schwere Hautreaktionen muss das Pflaster vorzeitig entfernt werden. Ein Antidot gegen Capsaicin ist nicht bekannt.

### Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- In zwei Studien zu 8-prozentigem Capsaicin-Pflaster mit dem Endpunkt der mindestens 30-prozentigen Schmerzreduktion mussten durchschnittlich 12 Patienten behandelt werden, damit ein Patient diesen Effekt zeigt (NNT= 12 (6,4 bis 70)). Dagegen traten lokale Hautreaktionen selbst bei niedrigerer Capsaicin-Konzentration häufig auf (NNH= 2,5 (2,1 bis 3,1)).
- Aufgrund methodischer Studienmängel wie zum Beispiel der schwierigen Verblindung, sowie bei uneinheitlichen Endpunkt-Definitionen besteht noch Bedarf an weiteren Daten für eine robuste Nutzen-Risiko-Bewertung [1].
- In aktuellen nationalen und internationalen Therapieempfehlungen werden als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, duale Reuptake-Inhibitoren für Serotonin und Noradrenalin), Calciumkanal alpha-2-delta Liganden wie Gabapentin und Pregabalin sowie topisch appliziertes Lidocain empfohlen. In der Second Line werden Opioidanalgetika und Tramadol und erst in der Dritt-Linien-Therapie wird topisches Capsaicin empfohlen [2,3].

### Fazit

- Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes sind Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, duale Reuptake-Inhibitoren für Serotonin und Noradrenalin), Calciumkanal alpha-2-delta Liganden wie Gabapentin und Pregabalin sowie topisch appliziertes Lidocain.
- Eine Beurteilung des Stellenwertes (Kosten-Nutzen) von topischem Capsaicin ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich.

### Literatur

- [1] Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD007393.
- [2] Garroway N, Chhabra S, Landis S, Skolnik DC. Clinical inquiries: What measures relieve postherpetic neuralgia? *J Fam Pract.* 2009 Jul; 58(7):384d-f. Review.
- [3] O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med.* 2009 Oct; 122(10 Suppl): S22-32. Review.

## Melatonin (Circadin®)

### Zugelassene Indikation

Melatonin (Circadin®) ist als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten primären Insomnie (das heißt Schlafstörungen ohne erkennbare körperliche oder psychische Ursache) bei Patienten ab 55 Jahren zugelassen [1-3].

### Wirkungsweise

Melatonin ist ein natürlich vorkommendes Hormon, das von der Epiphyse produziert wird und nachts zwischen zwei und vier Uhr seine höchste Konzentration im Körper erreicht. Das Hormon ist an der Steuerung des Tag-Nacht-Zyklus beteiligt und fördert die Schlafneigung. Bei älteren Menschen produziert der Körper oft weniger Melatonin, was zu einer Insomnie führen kann. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Melatonin (30-40 Minuten) wurde ein Retardpräparat entwickelt, das den Wirkstoff über mehrere Stunden freisetzt und somit die natürliche Biosynthese nachahmen soll. Vor allem die Aktivität des Melatonins an den MT1- und MT2-Rezeptoren im Gehirn soll Anteil an den schlaffördernden Eigenschaften haben. Das Präparat wird ein bis zwei Stunden vor dem Schlafengehen eingenommen [1-5].

### Klinische Studien

In einer dreiwöchigen Placebo-kontrollierten Studie an 170 ambulanten Patienten über 55 Jahre verbesserte retardiertes Melatonin die Schlafqualität und die morgendliche Wachheit [6]. Ausschlaggebend für die Zulassung war die gepoolte Auswertung dieser und einer weiteren Studie bezüglich der Responderquote für Schlafqualität und morgendliches Wachverhalten, die für Melatonin (32,4 Prozent) eine Überlegenheit gegenüber Placebo (18,4 Prozent) zeigte. Nach Auffassung der EMA ist das Produkt damit wirksam, wenn auch das Ausmaß der Wirkung nur gering ist. Schon vor der jetzt erfolgten Zulassung wurde die bisher vorliegende Studienlage von Melatonin kontrovers interpretiert [5].

In einer Metaanalyse von 17 verschiedenen Placebo-kontrollierten Studien mit 284 Teilnehmern senkte Melatonin die Schlaflatenz nur marginal um 4,0 Minuten und die Schlafdauer um 12,8 Minuten [7]. Eine weitere Metaanalyse von 14 Placebo-kontrollierten Studien mit 425 Teilnehmern ergab keine Evidenz dafür, dass Melatonin für die Behandlung der meisten primären Schlafstörungen bei vierwöchiger Anwendung wirksam ist [8]. Circadin® änderte nicht die Schlafarchitektur und hatte auch keinen Einfluss auf die Dauer des REM-Schlafs. Es wurden auch keine Veränderungen der Leistungsfähigkeit während des Tages beobachtet [4].

### Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkungen wurden Kopfschmerzen, Pharyngitis, Rückenschmerzen und Asthenie beobachtet, wobei die Verträglichkeit insgesamt gut war und die Nebenwirkungsinzidenzen nur geringgradig höher waren als unter Placebo [1, 4].

Als „gelegentliche“ Nebenwirkungen (0,1 bis 1 Prozent) wurden beobachtet: Reizbarkeit, Nervosität, Rastlosigkeit, Insomnie, anormale Träume, Migräne, Benommenheit, Somnolenz, Bauchschmerzen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Hyperbilirubinämie, Hyperhidrose, Gewichtszunahme [1].

### Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die endogenen Melatonin-Serumkonzentrationen im Alter sinkt, jedoch ist die Melatonin-Konzentration individuell sehr verschieden. Es ist nicht belegt, dass niedrige Melatonin-Spiegel generell mit Schlafstörungen einhergehen [4]. Da Melatonin über CYP1A2 metabolisiert wird, können CYP1A2-Inhibitoren wie zum Beispiel Fluvoxamin die Spitzenkonzentrationen von Melatonin im Serum bis um das 12-fache erhöhte und die UAW-Rate steigern [1, 4]. Rauchen kann die Melatoninspiegel aufgrund der CYP1A2-Induktion senken und zum Wirkverlust von Melatonin führen [1, 4]. In den USA ist Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel im Handel.

### Kostenvergleich

Die Tagestherapiekosten von Circadin® (DDD: 2 mg) betragen 1,27 Euro und liegen damit um mehr als 50 Prozent höher als zum Beispiel Zolpidem-haltige Fertigarzneimittel (DDD: 10 mg, ab 0,66 Euro). Trotz des relativ hohen Preises wurde Circadin® bereits im Jahr seiner Markteinführung so häufig verordnet, dass es unter den wenigen Arzneimitteln mit mehr als 10.000 Verordnungen vertreten ist [5].

Bitte beachten Sie unbedingt die Verordnungseinschränkungen für Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) nach der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III, Nr. 32:

Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen sind nicht verordnungsfähig,

- ausgenommen zur Kurzzeittherapie bis zu vier Wochen
- ausgenommen für eine länger als vier Wochen dauernde Behandlung in medizinisch begründeten Einzelfällen.

Eine längerfristige Anwendung von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa ist besonders zu begründen. (Siehe auch Verordnungsforum 8, Seite 14f)

### Literatur

- [1] Fachinformation Circadin®, Stand Juli 2008, [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
- [2] Neue Arzneistoffe, 49 Hypnotika/Sedativa, Melatonin, Circadin®, Pharmazeutische Zeitung Online, [www.pharmazeutische-zeitung.de](http://www.pharmazeutische-zeitung.de)
- [3] *arznei-telegramm* 2008; 39 (4): 45-6
- [4] *Arzneimittelbrief* 2008; 42: 96-7
- [5] Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2009*, S. 78-80
- [6] Lemoine P et al. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res* 2007; 16: 372-80
- [7] Brzezinski A et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 41-50
- [8] Buscemi N et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 1151-8

### Fazit

- Das Ausmaß der schlaffördernden Wirkung von Melatonin (Circadin®) ist nach bisherigem Kenntnisstand gering.
- Die Evidenz für die Wirksamkeit wird insgesamt kontrovers beurteilt, daher kann eine Anwendung nach derzeitigem Erkenntnisstand nicht empfohlen werden.
- Die Verordnungseinschränkungen für Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) nach der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III, Nr. 32 sind zu beachten.

Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe online 1. November 2009.

## Agomelatin (Valdoxan®)

### Zugelassene Indikation

Agomelatin (Valdoxan®) ist für die Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen zugelassen [1].

### Wirkungsweise

Agomelatin, das erste melatonerge Antidepressivum, resynchronisiert gestörte zirkadiane Rhythmen in Tiermodellen (MT1-/MT2-agonistische Wirkung) und erhöht die Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin speziell im frontalen Kortex (5-HT<sub>2c</sub>-Antagonismus). Bindungsstudien zeigen, dass Agomelatin keinen Effekt auf die Monoaminaufnahme hat und keine Affinität zu adrenergen, histaminergen, cholinergen, dopaminergen und Benzodiazepin-Rezeptoren aufweist. Die antidepressive Wirkung ist nicht strikt mit pharmakokinetischen Parametern (Bioverfügbarkeit 3 bis 4 Prozent, C<sub>max</sub> 1-2 h, Halbwertszeit 1-2 h) korreliert. Ein therapeutisches Drug-Monitoring entfällt somit. Trotz kurzer Halbwertszeit ist die einmal tägliche Gabe (beim Zubettgehen) ausreichend [1-4].

### Klinische Studien

In klinischen Studien, einschließlich Studien der Phase III, war Agomelatin bei der Behandlung depressiver Störungen einer Placebo-Behandlung signifikant überlegen und vergleichbar wirksam wie etablierte Antidepressiva (Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin) [5-8]. Die antidepressive Wirkung von Agomelatin trat circa eine Woche früher als unter Venlafaxin ein [5]. Von drei unveröffentlichten Negativstudien mit Agomelatin können zwei Studien nicht bewertet werden, weil auch die aktiven Kontrollsubstanzen Fluoxetin und Paroxetin aufgrund eines fehlerhaften Studiendesigns keinen Unterschied zu Placebo gezeigt haben. Gemäß einer doppelblinden Untersuchung erscheint Agomelatin auch zur Erhaltungstherapie beziehungsweise Rezidivprophylaxe geeignet [9]. Unter Agomelatin zeigte sich eine subjektive Schlafverbesserung, die ausgeprägter war als unter Venlafaxin [5].

### Nebenwirkungen

Im Gegensatz zu anderen schlaffördernden Antidepressiva sind klassische sedierende Effekte beim Agomelatin nicht vorherrschend. Es verändert bei gesunden Probanden nicht die Aufmerksamkeit am Tag oder das Gedächtnis und führt nicht zu Mundtrockenheit, Herzrhythmusstörungen, orthostatischer Hypotension und Blutdruckschwankungen. Der Erhalt der sexuellen Funktion sowie fehlende Gewichtsveränderungen bieten mögliche Vorteile gegenüber etablierten Antidepressiva.

Als „häufige“ Nebenwirkungen von Agomelatin (ein bis zehn Prozent, nicht Placebo-korrigiert) wurden beobachtet: Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Migräne, Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation, Oberbauchschmerzen, vermehrtes Schwitzen, Rückenschmerzen, Müdigkeit, Angst sowie erhöhte Transaminasen (>3-fach höher als die obere Normgrenze) in 1,1 Prozent der Fälle versus 0,7 Prozent unter Placebo.

Trotz selten auftretender Hepatitiden (beim Menschen) wurde in Toxizitätsstudien bei Nagern und Affen keine Hepatotoxizität beobachtet. Regelmäßige Leberwertkontrollen (zu Beginn der Behandlung sowie nach 6, 12 und 24 Wochen) werden empfohlen. Die Letalität bei Überdosierung scheint gering zu sein. Eine abrupte Therapiebeendigung ist aufgrund fehlender Absetzsymptome möglich [1, 4].

### Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Bei eingeschränkter Leberfunktion ist Agomelatin kontraindiziert [1, 2].
- Nach den bisher publizierten Studien scheint die antidepressive Wirksamkeit von Agomelatin mit etablierten Antidepressiva vergleichbar zu sein.
- Bei Non-Response auf andere Antidepressiva und wenn eine gestörte Schlafrhythmik im Vordergrund der Symptomatik steht, kann Agomelatin bei lebergesunden, nicht-dementen Patienten (18 bis 65 Jahre) eine mögliche Therapiealternative darstellen.

- Aufgrund des guten Verträglichkeitsprofils (keine Sexualstörungen, keine Gewichtszunahme, siehe oben) kann Agomelatin bei Unverträglichkeit anderer Antidepressiva indiziert sein. Regelmäßige Leberwertkontrollen sollten jedoch durchgeführt werden.
- Aufgrund des CYP1A2-Metabolismus von Agomelatin (zu pharmakologisch inaktiven Metaboliten) soll keine gleichzeitige Anwendung von CYP1A2-Inhibitoren (Fluvoxamin, Ciprofloxacin, Propranolol) erfolgen [1].
- Trotz CYP1A2-Induktion durch Tabakrauch ist keine Dosiserhöhung bei Rauchern notwendig [1]. Bei einer Nierenfunktionsstörung ist ebenso keine Dosisanpassung erforderlich [1].

### Kostenvergleich

Präparat	Wirkstoff	Dosierung**	Packungsgröße	Kosten Originalpackung in Euro	Tagestherapiekosten in Euro
Valdoxan®	Agomelatin	25 mg	98 Tabl. zu 25 mg	203,18	2,07
Amitriptylin-Generika	Amitriptylin	75 mg	100 St. zu 75 mg	ab 26,74	0,27
Saroten® retard	Amitriptylin	75 mg	100 Tabl. zu 75 mg	29,63	0,30
Citalopram-Generika	Citalopram	20 mg	100 Tabl. Zu 20 mg	ab 32,45	0,32
Cipramil®	Citalopram	20 mg	100 Tabl. Zu 20 mg	166,54	1,67
Sertralin-Generika	Sertralin	50 mg	100 Tabl. zu 50 mg	ab 44,79	0,45
Zoloft®	Sertralin	50 mg	100 Tabl. zu 50 mg	138,67	1,39
Venlafaxin-Generika	Venlafaxin	75 mg	100 Kaps. zu 75 mg	ab 48,37	0,48
Trevilor®	Venlafaxin	75mg	100 Kaps. zu 75 mg	194,32	1,94

Dosierung nach Angaben der Fachinformation; Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe online 1. November 2009.

### Fazit

- Agomelatin ist nach bisherigem Kenntnisstand als Reserve-Antidepressivum zu betrachten.
- Es kann eine Therapieoption darstellen bei depressiven Patienten mit gestörter Schlafrythmik sowie bei Unverträglichkeit beziehungsweise mangelnder Wirksamkeit anderer Antidepressiva.
- Aufgrund relativ hoher Therapiekosten, fehlender Langzeitdaten zur Sicherheit und des Vorhandenseins gut erprobter Antidepressiva sollte eine Verordnung von Agomelatin zunächst zurückhaltend erfolgen.

### Literatur

- [1] Fachinformation Valdoxan®, Stand Februar 2009, [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
- [2] *arznei-telegramm* 2009; 40 (5): 43-4
- [3] *Neue Arzneistoffe, 71 Psychopharmaka, Agomelatin, Valdoxan®, Pharmazeutische Zeitung Online, www.pharmazeutische-zeitung.de*

- [4] Laux G et al. (Hrsg.). Agomelatin – ein neuer Ansatz in der Behandlung depressiver Störungen. *Psychopharmakotherapie* 2009; 16 (Suppl 19): 1-20
- [5] Lemoine P et al. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1723-32
- [6] Léo H et al. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT<sub>2c</sub> antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 239-47
- [7] Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist with 5-HT<sub>2c</sub> antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 661-73
- [8] Kennedy SH et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 329-33
- [9] Goodwin G et al. Long term efficacy of agomelatine, a novel antidepressant, in the prevention of relapse in outpatients with major depressive disorder (MDD). *J Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17 (Suppl 4): S361

## Nikotinsäure und Laropirant (Tredaptive®)

### Zugelassene Indikation

Seit September 2009 ist die Wirkstoffkombination aus 1000mg Nicotinsäure und 20 mg Laropirant (Tredaptive®) im Handel. Das Präparat ist zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, insbesondere bei Patienten mit kombinierter Dyslipidämie, die durch erhöhtes LDL-Cholesterin und erhöhte Triglyceride sowie niedrige HDL-Cholesterinwerte gekennzeichnet sind, sowie bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zugelassen. Es soll zusammen mit einem Statin verordnet werden, wenn die alleinige Anwendung eines Statins nicht ausreichend wirksam ist. Eine Monotherapie kommt nur dann in Frage, wenn eine Statintherapie nicht geeignet ist [1-3].

### Wirkungsweise

Mit Laropirant steht ein selektiver Prostaglandin-D<sup>2</sup>-Rezeptorantagonist zur Verfügung, der die Nikotinsäure-bedingte Vasodilatation bereits in niedriger Dosis (20-40 mg/Tag) reduziert. Die Substanz wird nach oraler Gabe mit einer oralen Bioverfügbarkeit von 71 Prozent resorbiert und vor allem durch Glukuronidierung metabolisiert. Die terminale Halbwertszeit beträgt 17 Stunden, so dass eine einmal tägliche Gabe möglich ist.

Nikotinsäure ist eines der ältesten lipidsenkenden Mittel und wird seit mehr als 50 Jahren zur Behandlung der Hypercholesterinämie eingesetzt. Bei Herzinfarktpatienten senkte unretardierte Nikotinsäure in einer Sechs-Jahresstudie die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse von 12,2 Prozent auf 8,9 Prozent [2].

Die Tabletten enthalten die beiden Wirkstoffe in zwei voneinander getrennten Schichten. Nach der Einnahme wird zunächst Laropirant freigesetzt und blockiert die Prostaglandin-Rezeptoren. Nikotinsäure wird erst danach ins Blut abgegeben, so dass es zwar seine lipidsenkende Wirkung ausüben kann, aber nicht mehr so schnell zu Gesichtsrötungen führt. Diese Galenik impliziert, dass Patienten die Tabletten nicht teilen, zerkleinern oder zerkauen dürfen [3].

### Klinische Studien

Die lipidsenkende Wirkung und das Nebenwirkungsprofil von retardierter Nikotinsäure (4 Wochen 1g/Tag, dann 2g/Tag) wurden allein und in fixer Kombination mit Laropirant (4 Wochen 20mg/Tag, dann 40 mg/Tag) an 1613 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder kombinierter Dyslipidämie über einen Zeitraum von 24 Wochen

untersucht (Maccubin et al. 2008). Die fixe Kombination aus Nikotinsäure und Laropiprant senkte das LDL-Cholesterin (-18,4 Prozent) die Triglyceride (-25,8 Prozent) sowie das Apolipoprotein B (-18,8 Prozent) und erhöhte gleichzeitig das HDL-Cholesterin (+20 Prozent). Es bestand kein Unterschied der lipidsenkenden Wirkung zur Monotherapie mit Nicotinsäure. [2]

### Nebenwirkungen

Die Anwendung der Nicotinsäure wird durch zahlreiche Nebenwirkungen begrenzt. Am häufigsten sind Hautrötungen (Flush), gelegentlich werden Leberstörungen, Hyperglykämie und Gicht beobachtet. Flushreaktionen sind auch die häufigste Ursache (25 bis 40 Prozent) für einen Therapieabbruch. Nach Kombination mit Laropiprant waren Flushreaktionen in der ersten Woche deutlich seltener als mit Nikotinsäure (1g/Tag) allein (31 Prozent versus 56 Prozent), ebenso wie ab der 5. Woche (54 Prozent versus 76 Prozent), als die volle Dosis (2g/Tag) verabreicht wurde. [2]. Dennoch zählt diese Nebenwirkung immer noch zu den häufigsten des Präparates. [1].

### Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise und Kostenvergleich

- Die Tagestherapiekosten des Kombinationspräparates Tredaptive® betragen bei einer DDD von 40 mg Laropiprant plus 2000 mg Nikotinsäure 1,76 Euro und liegen damit circa 60 Prozent höher als die von retardierter Nikotinsäure in Form des Handelspräparates Niaspan® 1,10 Euro.
- Die Behandlung der primären Hypercholesterinämie und ähnlicher Dyslipidämien mit dem neuen Kombinationspräparat Tredaptive® ist damit etwa siebenfach teurer als mit Simvastatin. [2]

Bitte beachten Sie unbedingt die Verordnungseinschränkungen für Lipidsenker nach der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III, Nr. 35:

Lipidsenker sind nicht verordnungsfähig,

- ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
- ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

(Siehe auch Teil 1 dieser Ausgabe, Seite 15)

### Fazit

- Das Kombinationspräparat Tredaptive® enthält den Prostaglandin-D<sup>2</sup>-Rezeptor-antagonisten Laropiprant in Kombination mit Nikotinsäure, um die Nikotinsäure-bedingte Vasodilatation bei der Behandlung der primären Hypercholesterinämie und ähnlicher Dyslipidämien zu vermindern. Bisher liegen keine Vergleichsstudien mit den bei dieser Indikation standardmäßig angewendeten Statinen vor.
- Aus diesem Grunde kann die Behandlung mit Nikotinsäure oder dem Kombinationspräparat Tredaptive® nur bei Unverträglichkeit von Statinen empfohlen werden. [2]
- Die Verordnungseinschränkungen für Lipidsenker nach der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III, Nr. 35 sind zu beachten.

Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe online 1. November 2009

### Literatur

[1] Fachinformation [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

[2] U. Schwabe, D. Paffrath; *Arzneiverordnungsreport 2009*; S. 59

[3] *Neue Arzneistoffe, Tredaptive®, Pharmazeutische Zeitung online, [www.pharmazeutische-zeitung.de](http://www.pharmazeutische-zeitung.de)*

## Colesevelam (Cholestagel®)

### Zugelassene Indikation

Colesevelam (Cholestagel®) ist für die adjuvante Therapie zur Diät bei gleichzeitiger Anwendung eines Statins zugelassen, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterinspiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. Außerdem ist es als Monotherapie zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie indiziert, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird [1-4].

### Wirkungsweise

Colesevelam ist ein weiterer Vertreter aus der Gruppe der gallensäurebindenden Anionenaustauscher. Sie binden Gallensäuren im Darm als nichtresorbierbaren Komplex und unterbrechen dadurch ihren enterohepatischen Kreislauf, wodurch die fäkale Ausscheidung erhöht wird. Die Senkung der Gallensäurespiegel stimuliert die Neubildung von Gallensäuren und zugleich die LDL-Rezeptorsynthese in der Leber. Als Folge der erhöhten LDL-Rezeptorzahl wird mehr LDL-Cholesterin in die Leber aufgenommen und das LDL-Cholesterin im Plasma gesenkt. Im Zusammenhang mit diesen kompensatorischen Mechanismen kann es auch zur vermehrten Synthese von VLDL kommen, wodurch wiederum die Triglyceridspiegel ansteigen können. [2]

Da Gallensäure-Komplexbildner wie Colesevelam sowohl die Resorption von Vitamin K als auch die von oralen Antikoagulantia wie Warfarin beeinträchtigen, muss eine gerinnungshemmende Therapie überwacht werden. Gleiches gilt aufgrund der Resorptionsbeeinträchtigung von Thyroxin für die Schilddrüsenhormonersatztherapie [3].

### Klinische Studien

In den zulassungsrelevanten Phase-II und Phase-III Studien wurde Colesevelam an insgesamt 1350 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie untersucht. Die längste kontrollierte Studie ging über sechs Monate, die übrigen über vier bis sechs Wochen. In der größten Studie an 494 Patienten wurde das LDL-Cholesterin (Ausgangswert 158 mg/dl) durch Colesevelam (2,3 bis 4,5 g/Tag) in 24 Wochen dosisabhängig um 9 bis 18 Prozent gesenkt (Insull et. al. 2001). Direkte Vergleichsstudien mit anderen Anionenaustauschern wurden nicht durchgeführt. Klinische Endpunkte wie Herzinfarkte oder Sterblichkeit wurden nicht geprüft. In vergleichbaren placebokontrollierten Studien senkte Colestyramin (8 bis 16 g/Tag) das LDL-Cholesterin jedoch wesentlich stärker um 20 bis 30 Prozent (Fletcher et al. 1995). Damit hat Colestyramin in niedrigeren, besser verträglichen Dosen vermutlich einen stärkeren cholesterinsenkenden Effekt als Colesevelam in den derzeit zugelassenen Dosen bis zu 3,75 g/Tag [4].

### Nebenwirkungen

Als unerwünschte Wirkungen traten nach Colesevelam im Vergleich zu Placebo häufiger Obstipation (10 Prozent versus 6 Prozent) und Dyspepsie (6 Prozent versus 2 Prozent) auf [4].

### Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Für die Mehrzahl der Patienten mit Hypercholesterinämie und Indikation für einen Lipidsenker ist Simvastation in Standarddosierung Mittel der Wahl.
- Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, für die Anionenaustauscherharze Reservestatus haben, ist Colesevelam nicht geprüft. [4]

Bitte beachten Sie unbedingt die Verordnungseinschränkungen für Lipidsenker nach der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III, Nr. 35:

Lipidsenker sind nicht verordnungsfähig,

– ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)

– ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

Siehe auch Teil 1 dieser Ausgabe, Seite 15.

### Kostenvergleich

Die Tagestherapiekosten von Cholestagel® betragen in der Standarddosis (WHO-DDD 3,75g) 6,98 Euro und liegt damit deutlich höher als die von Colestyramin (WHO-DDD 14g) in Form von Generika (circa 1,73 Euro). Trotzdem wurde Colestagenel bereits im Jahr seiner Markteinführung so häufig verordnet, dass es unter den wenigen Arzneimitteln mit mehr als 10.000 Verordnungen vertreten ist.

Präparat	Wirkstoff	Dosierung	Packungsgröße	Kosten Originalpackung in Euro	Tages-therapie-kosten in Euro/d
Cholestagel®	Colesevelam	3750 mg	180 Tbl. zu 625 mg.	209,33 €	6,98
Quantalan®	Colestyramin	16 g	100 Btl. zu 4g	66,59 €	2,66
Colestyramin Generika	Colestyramin	16 g	100 Btl. zu 4g	ab 49,52 €	ab 1,98

Dosierung nach Angaben der Fachinformation;

Preis- und Produktstand: Lauer-Taxe online 1. November 2009.

### Fazit

- Colesevelam (Cholestagel®) ist ein weiterer Vertreter der gallensäurebindenden Anionenaustauscher zur Senkung des LDL-Cholesterinspiegels bei primärer Hypercholesterinämie. Es wird in relativ geringer Dosis (3,75 g/Tag) eingesetzt, die einen deutlich geringeren cholesterinsenkenden Effekt als die voll wirksame Dosis von Colestyramin hat.
- Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie ist Colesevelam nicht geprüft.
- Wegen der deutlich höheren Therapiekosten wird der Einsatz von Colesevelam nur bei Patienten empfohlen, die mittlere Dosen von Colestyramin nicht vertragen. [2]
- Die Verordnungseinschränkungen für Lipidsenker nach der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III, Nr. 35 sind zu beachten.

## Literatur

- [1] Fachinformation [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
- [2] U. Schwabe, D. Paffrath; Arzneiverordnungsreport 2009; S. 59
- [3] Neue Arzneistoffe Cholestagel®, Pharmazeutische Zeitung online, [www.pharmazeutische-zeitung.de](http://www.pharmazeutische-zeitung.de)
- [4] *arznei-telegramm* (2008); Jg. 39, Nr. 5

# ZULASSUNGSÄNDERUNG: METHYLPHENIDAT-HALTIGE ARZNEIMITTEL

## Ein Beitrag zum Abbau von Über- und Fehlversorgung mit Methylphenidat?

Nach dem Bekanntwerden von vor allem kardiovaskulären unerwünschten Wirkungen von Methylphenidat wurde auf europäischer Ebene ein Risikobewertungsverfahren eingeleitet. Nach Abschluss der Bewertung wurden die Fachinformationen und Packungsbeilagen mit zusätzlichen Anwendungshinweisen versehen. Die Änderungen mussten von den Firmen bis zum 1. September 2009 umgesetzt werden. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) setzte mit seinem Bescheid vom 22. Juni 2009 eine entsprechende Entscheidung der Europäischen Kommission vom 27. Mai 2009 um, welche auf dem wissenschaftlichen Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur basiert.

Damit sind nun ab dem 1. September 2009 auch basierend auf den Fachinformationen bei der Verordnung methylphenidathaltiger Arzneimittel bei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) besonders folgende Voraussetzungen zu beachten:

- die Diagnosestellung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) soll anhand der DSM-IV-Kriterien oder der Leitlinien der ICD-10 erfolgen und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren. Die Behandlung mit Methylphenidat setzt demnach zum einen die gesicherte, kriterienorientierte Diagnostik einer ADHS und eine entsprechende Schwere und Dauer der Erkrankung voraus. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen.
- Methylphenidat ist im Rahmen einer therapeutischen multimodalen Gesamtstrategie erst dann indiziert, wenn sich andere therapeutische Maß-

nahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Eine therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen und zielt auf eine Stabilisierung von Kindern mit einem Verhaltenssyndrom ab, das durch folgende Symptome charakterisiert sein kann: chronische kurze Aufmerksamkeitsspanne in der Anamnese, Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mäßige bis starke Hyperaktivität, geringfügige neurologische Anzeichen und abnormales EEG. Die Lernfähigkeit kann unter Umständen beeinträchtigt sein.

- Eine Behandlung mit Methylphenidat ist nicht bei allen Kindern mit ADHS indiziert und der Entscheidung für eine Behandlung mit Methylphenidat muss auf einer sehr sorgfältigen Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome des Kindes in bezug auf sein Alter beruhen.
- Die Behandlung ist unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchzuführen.

Ferner muss der Arzt, der Methylphenidat über längere Zeit bei Kindern und Heranwachsenden mit ADHS anwendet, regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten prüfen, indem er das Medikament mindestens einmal im Jahr absetzt. Außerdem müssen Patienten unter Langzeitbehandlung hinsichtlich Herz-Kreislauf-Status, Wachstum, Appetit und anderer psychischer Erkrankungen laufend überwacht werden.

In Übereinstimmung mit den gängigen Leitlinien sind die evidenzbasierten nicht-medikamentösen Behandlungsverfahren den betroffenen Kindern und Jugendlichen auch tatsächlich als Therapiemethoden der ersten Wahl zur Verfügung zu stellen (NICE Clinical Guideline, 2009).

### **Anmerkung der KVBW:**

Im Nachgang zu den Änderungen im Hinblick auf die Voraussetzungen für die Verordnung von Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln hat das Bundesgesundheitsministerium den gemeinsamen Bundesausschuss beauftragt, die Formulierungen der

Arzneimittelrichtlinie, Anlage III, Nr. 44, zu prüfen und gegebenenfalls anzupassen. Mit einem entsprechenden Beschlussvorschlag ist nach unseren Informationen kurzfristig zu rechnen.

### **Literatur**

- [1] *Attention deficit hyperactivity disorder - Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults, 2009. National Clinical Practice Guideline Number 72, National Collaborating Centre for Mental Health commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence.* Verfügbar unter: [www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ADHDFullGuideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ADHDFullGuideline.pdf)
- [2] *Entscheidung der Kommission vom 27.5.2009 über die Zulassung von Humanarzneimitteln mit dem Wirkstoff „Methylphenidat“ im Rahmen von Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates.* Verfügbar unter: [www.bfarm.de/cln\\_012/nn\\_1160684/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/methylphenidat\\_\\_ke,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/methylphenidat\\_ke.pdf](http://www.bfarm.de/cln_012/nn_1160684/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/methylphenidat__ke,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/methylphenidat_ke.pdf)

- [3] *Annexe II-IV zur Entscheidung der Kommission vom 27.5.2009 über die Zulassung von Humanarzneimitteln mit dem Wirkstoff „Methylphenidat“.* Verfügbar unter: [www.bfarm.de/cln\\_012/nn\\_1160684/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/methylphenidat\\_\\_ke\\_\\_annex,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/methylphenidat\\_ke\\_\\_annex.pdf](http://www.bfarm.de/cln_012/nn_1160684/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/methylphenidat__ke__annex,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/methylphenidat_ke__annex.pdf)

# IMPRESSUM

## Verordnungsforum 12

### Herausgeber

Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg  
Albstadtweg 11, 70567 Stuttgart

### Redaktion

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

### Autoren KVBW

Dr. med. Jan Geldmacher  
Karen Ebel  
Dr. med. Richard Fux  
Thomas Göckler  
Andreas Hoffmann  
Ute Seene  
Barbara Spies  
Brigitte Strähle  
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp  
Bernhard Vollmer

### Autoren Krankenkassen

Dr. med. Reinhild Bücheler (MDK Baden-Württemberg)

### Erscheinungstermin

Dezember 2009

### Gestaltung und Realisation

Kohlhammer Verlag

### Auflage

20.000

### Anmerkung:

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

## **Glossar der Abkürzungen:**

ÄZQ	ärztliches Zentrum für Qualität
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
BAnz	Bundesanzeiger
BtMÄndV	Betäubungsmittelrechts-Änderungsverordnung
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung
CYP	Cytochrom P
DDD	Daily Defined Dose
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DVT	tiefe Venenthrombose
EEG	Elektroenzephalografie
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
ICS	inhalatives Glukokortikoid
LABA	langwirksame Beta-2-Agonisten
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NNT	Number Needed to treat
NNH	Number needed to harm
NPRS	Numeric Pain Rating Scale
NSMRI	nichtselektive monoamin-Rückaufnahmehemmer
NYHA	New York Heart Association
PCI	perkutane Koronarintervention
PHN	postherpetische Neuralgie
PTT	partielle Thromboplastinzeit
REM	Rapid Eye Movement
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SIT	spezifische Immuntherapie
SCIT	spezifische subcutane Immuntherapie
SLIT	spezifische sublinguale Immuntherapie
SpBV	Sprechstundenbedarfsvereinbarung
SSB	Sprechstundenbedarf
SSRI	selektive Serotonin-Rückaufnahmehemmer
TAV	Therapieallergene Verordnung
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumornekrosefaktor
TRPVI	transient receptor potential valid I
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VTE	venöses thrombotisches Ereignis
WHO	World Health Organisation

[www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de)

Alles Gute.



## VERORDNUNGSFORUM 12

### WICHTIGE INFORMATION NACH REDAKTIONSSCHLUSS

Der Gemeinsame Bundesausschuss, G-BA, hat am 12. November 2009 beschlossen, in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie zu der Nummer 41 **Rhinologika in fixer Kombination mit gefäßaktiven Stoffen** in der rechten Tabellenspalte den folgenden Hinweis **zu streichen:**

„ Diese nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel sind auch für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr aufgrund des besonderen Gefährdungspotentials unzweckmäßig.“

Der Beschluss tritt rückwirkend zum 1. November 2009 in Kraft

In Anlage III Nummer 41 bleibt der gesetzliche Verordnungs Ausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel zur Anwendung bei Erkältungskrankheiten sowie der Verordnungs Ausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie bestehen.

Auszug aus der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
41. Rhinologika in fixer Kombination mit gefäßaktiven Stoffen	<p>Gesetzlicher Verordnungs Ausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel zur Anwendung bei Erkältungskrankheiten. [1]</p> <p>Verordnungs Ausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]</p> <p><del>Diese nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel sind auch für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr aufgrund des besonderen Gefährdungspotentials unzweckmäßig. [5]</del></p>

Zum Hintergrund:

Ein Arzneimittelhersteller eines nicht-verschreibungspflichtigen rhinologischen Kombinationspräparates hat im einstweiligen Rechtsschutz gegen den G-BA beim Landessozialgericht, LSG, Berlin-Brandenburg geklagt. Das LSG möge feststellen, so der Antrag des Klägers, dass ihr Präparat nicht von dem Hinweis in Nummer 41 erfasst werde.

Nach eingehender rechtlicher und medizinisch-fachlicher Prüfung des Sachverhaltes ist der Unterausschuss Arzneimittel zu dem Ergebnis gekommen, dass es in den einschlägigen medizinischen Fachkreisen keinen durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerten Konsens darüber gibt, dass rhinologische Kombinationspräparate ein besonderes Gefährdungspotential auch im Vergleich zu Monopräparaten aufweisen. Auch der Fachinformationen lassen sich keine Hinweise entnehmen, die auf ein besonderes Gefährdungspotential hindeuten. Daher wurde der Hinweis im Hinblick auf etwaige Schadensersatzforderungen gestrichen.

Bitte beachten Sie, dass die Frage 2 zur Nummer 41 in unserem Fragen- und Antwort Katalog im Verordnungsforum 10 damit veraltet ist.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte unserer Homepage unter [www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de)

## **VERORDNUNGSFORUM 12**

### **ERRATUM**

#### **BITTE BEACHTEN SIE:**

Im aktuellen Verordnungsforum folgt auf der Seite 34 unter der Überschrift „Duloxetin (Cymbalta®)“ nochmals der erste Teil des Artikels zu „Budesonid/ Formoterol (Symbicort® Turbohaler®)

Richtig beginnt der Artikel unter der Überschrift „Duloxetin (Cymbalta®)“ wie folgt:

Duloxetin (Cymbalta®) ist zur Behandlung depressiver Episoden bei Erwachsenen zugelassen. Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren darf das Mittel nicht eingesetzt werden....

Wir bitten diesen Druckfehler zu entschuldigen.