

Verordnungsforum 61

MAI 2022

PHARMAKOGENOMIK:
MODERNE ARZNEIMITTEL THERAPIE

NICHT ÜBEL: ANTIEMETIKA

SPRECHSTUNDENBEDARF:
REZEPTUR VS. FERTIGARZNEIMITTEL

Alles Gute.



Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg

Inhalt

3	Vorwort	22	SPRECHSTUNDENBEDARF
4	ARZNEIMITTEL	22	_ Änderungen im Sprechstundenbedarf
4	Pharmakologie	23	_ Rezepturen im Sprechstundenbedarf richtig verordnen
4	_ Pharmakogenomische Diagnostik zur Steuerung der Arzneimitteltherapie	25	_ Achtung Kühlschranksausfall! Impfstoffe im Sprechstundenbedarf
10	_ Nicht übel: Antiemetika unter der Lupe	26	SERVICE
16	Verordnungspraxis	26	_ Neues auf www.kvbawue.de
16	_ Einzelfallprüfungen bei Arzneimitteln: Melatonin	30	_ In eigener Sache: Erratum – Hepatitis-B- Screening
20	HEILMITTEL		
20	_ Ärztliche Diagnostik bei der Verordnung von Logopädie		

Hinweis:

Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung entsprechen können. Die Autor*innen sowie die Redaktion haben die angegebenen Informationen und Empfehlungen sorgfältig erarbeitet und geprüft.

Die Leser*innen sind aufgefordert, sich über den aktuellen Stand der Wissenschaft in Bezug auf die Thematik zu informieren, Fachinformationen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall Spezialist*innen zu konsultieren.

Über die Anwendung auf den Einzelfall entscheiden die behandelnden Ärzt*innen eigenverantwortlich.

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



Wissenschaft und Pharmakologie



Wirtschaftliche Verordnung



Richtlinien und Bestimmungen

Vorwort



Pause von der Krise

Krisen bestimmen mehr und mehr unseren Alltag: die Herausforderungen der Corona-Pandemie, der Schrecken von Krieg und Vertreibung, die Bedrohung durch den Klimawandel. Wir alle haben ständig das Gefühl, kaum noch Luft holen zu können. Wie wohltuend kann es da sein, sich für ein paar Minuten eine Auszeit zu gönnen und sich mit ganz anderen Themen zu beschäftigen.

Unser Angebot für Ihre Auszeit ist dieses Heft. Wir beginnen mit einem sehr spannenden Beitrag zur Pharmakogenetik, die den Einfluss genetischer Faktoren auf die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Arzneistoffen betrachtet. Mit der Pharmakogenomik, also Untersuchungen des humanen Genoms, kann in vielen Fällen eine vorsorgliche Diagnostik für eine zielgerichtete Therapie durchgeführt werden. Wir stellen Ihnen verschiedene Szenarien vor, bei denen einzelnen Patientinnen und Patienten sehr individuell mit dem für sie besten Medikament in der optimalen Dosierung versorgt werden.

Auch der zweite Artikel widmet sich einem pharmakologischen Thema. Antiemetika nutzen eine Vielzahl unterschiedlicher Angriffspunkte zur Bekämpfung des Brechreflexes; man unterscheidet daher verschiedene Wirkstoffgruppen. Wir betrachten im vorliegenden Text die antiemetisch wirksamen H₁-Antihistaminika, einschließlich der Kombination von Doxylamin mit Pyridoxin (Cariban®), sowie den Dopaminrezeptor-Antagonisten Metoclopramid.

Warnen möchten wir Sie mit unserem „Prüfticker“ vor Verordnungen von Melatonin, das in verschreibungspflichtigen Arzneimitteln wie Circadin® oder Slenyto® enthalten ist. Eine formale Einschränkung der Verordnungsfähigkeit nach der Arzneimittel-Richtlinie existiert für diese beiden Arzneimittel zwar nicht. Dennoch liegen uns Einzelprüfanträge vor für Verordnungen, in denen diese Arzneimittel außerhalb der zugelassenen Indikation eingesetzt wurden.

Weitere Beiträge zur Verordnung von Logopädie sowie zum Sprechstundenbedarf komplettieren das Heft. Ich hoffe, wir können Ihnen mit diesem bunten Strauß an Themen nicht nur wertvolle Informationen für Ihren Praxisalltag bieten. Vielleicht verschaffen wir Ihnen mit der Lektüre des Verordnungsforums darüber hinaus sogar ein paar Minuten intellektueller Entspannung.

Wenn Sie weitere Fragen haben, dann melden Sie sich gern bei uns. Die Kontaktdaten der Fachleute im Verordnungsmanagement finden Sie am Ende des Heftes. Oder schreiben Sie uns einfach eine E-Mail: verordnungsforum@kvbawue.de

Bleiben Sie gesund!

Herzlichst Ihr

Dr. Norbert Metke
Vorsitzender des Vorstands

Pharmakogenomische Diagnostik

zur Steuerung der Arzneimitteltherapie

Die Pharmakogenetik beschäftigt sich mit dem Einfluss genetischer Varianten auf die Pharmakodynamik (Wirkqualität und -stärke) und die Pharmakokinetik (Resorption, Verteilung, Metabolisierung, Ausscheidung) von Arzneistoffen. Klinisch kann sich dies in einer veränderten Wirkung und/oder Verträglichkeit der betroffenen Medikamente äußern. Der Begriff Pharmakogenomik (PGx), der nachfolgend verwendet wird, deckt zusätzlich dazu Untersuchungen des humanen Genoms ab. Dieser Artikel fasst zusammen, in welchen Fällen eine vorsorgliche pharmakogenomische Diagnostik für eine zielgerichtete Therapie nach heutigem Kenntnisstand medizinisch zwingend durchgeführt werden sollte oder empfohlen wird.

Einer der ersten Fallberichte aus den 1950er-Jahren betraf das Muskelrelaxans Suxamethonium, dessen paralytische Wirkung in seltenen Fällen (etwa 1 : 3.500 in der europäischen Bevölkerung) stark verlängert ist, weil das metabolisierende Enzym Pseudocholinesterase in einer atypischen Form vorliegt.

Mittlerweile sind Hunderte von teilweise auch seltenen genetischen Varianten beschrieben, die unterschiedlichste Enzyme oder Transportproteine betreffen und zum Teil funktionelle Konsequenzen nach sich ziehen. Das Ziel dieser Forschungsdisziplin, die auch fester Bestandteil der Arzneimittelentwicklung ist, besteht in der Bereitstellung des am besten geeigneten Medikaments in der optimalen Dosierung für das jeweilige Individuum [1]. Klinisch ist die Aufgabe, eine Implementierung der notwendigen pharmakogenomischen Diagnostik in der Praxis zu gewährleisten.

Definitionen und Nomenklatur

Die Pharmakogenomik (PGx) befasst sich unter anderem mit der Analyse von Varianten in arzneimittelrelevanten Genen, die in unterschiedlichen Phänotypen resultieren. Die häufigsten PGx-Untersuchungen betreffen Genvarianten von Enzymen, die eine wichtige Rolle im Arzneimittelmetabolismus spielen [2]. Hier werden verschiedene Phänotypen unterschieden:

- defiziente Metabolisierer (*poor metabolizer*, PM)
- intermediäre Metabolisierer (*intermediate metabolizer*, IM)
- normale Metabolisierer (*extensive metabolizer*, EM)
- ultraschnelle Metabolisierer (*ultrarapid metabolizer*, UM)

PM sind homozygote Träger nicht-funktionaler Allele, das heißt, das Enzym wird nicht exprimiert und es besteht ein völliger Verlust der Enzymaktivität.

IM tragen in der Regel ein nicht-funktionales Allel (heterozygote Träger), womit eine verminderte, aber nicht fehlende Enzymaktivität vorliegt.

Internationale evidenz-basierte Handlungsempfehlungen zur PGx-Diagnostik [3] beruhen auf dem kausalen Zusammenhang zwischen genetischen Varianten und variablen Arzneimittelwirkungen. Die klinische Relevanz dieser Untersuchungen konnte auch in prospektiven Studien gezeigt werden. Deren klinische Implementierung – insbesondere die vorsorgliche Testung vor Therapiebeginn – wird weltweit vorangetrieben.

Während einige dieser Testungen in den EBM aufgenommen wurden (Tabelle 1), sind viele dieser PGx-Tests bislang keine Kassenleistung, sodass allenfalls in einzelnen Fällen eine Kostenerstattung [4] in Frage kommt.

Tabelle 1: Aktuelle Empfehlungen für prätherapeutische Genotypisierungen (PGx-Diagnostik) gemäß Fachinformation und/oder Rote-Hand-Briefen

Arzneimittel	Eliglustat (Cerdelga®)	Siponimod (Mayzent®)	5-Fluorouracil (5-FU) oder Vorstufen	Irinotecan-haltige Arzneimittel
Art der Genotypisierung	CYP2D6-Genotypisierung (prätherapeutisch) bei M. Gaucher Typ 1	CYP2C9-Genotypisierung (prätherapeutisch) bei sekundär progredienter MS	DPD-Genotypisierung vor systemischer antineoplastischer Therapie	UGT1A1-Genotypisierung vor systemischer antineoplastischer Therapie
Vorgabe laut Fachinformation oder Bekanntmachung durch einen Rote-Hand-Brief des BfArM	„Vor Beginn einer Behandlung mit Cerdelga® muss eine CYP2D6-Genotypisierung vorgenommen werden“ [5]	„Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod muss eine CYP2C9-Genotypisierung vorgenommen werden“ [5]	„Eine Genotypisierung auf diese Allele [c.1679T>G, c.2846A>T, c.1236G>A] wird empfohlen, um Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Toxizitäten zu identifizieren“ [5] Der Rote-Hand-Brief vom 04.06.2020 weist auf eine Genotypisierung für die Varianten c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3 hin. Alternativ kann auch eine Phänotypisierung vor Therapiebeginn erfolgen [7].	Der Rote-Hand-Brief vom 21.12.2021 weist auf eine Genotypisierung für die UGT1A1*28- oder *6-Varianten hin, „um Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere Neutropenien und Durchfälle zu identifizieren“ [8]. Es wird auch darauf hingewiesen, dass die Fachinformation sowie die Packungsbeilage entsprechend aktualisiert werden [8].
Mögliche UAW unter Standarddosierung bei Trägern von Allelvarianten	PM: Erheblich erhöhte Plasmakonzentrationen von Eliglustat und dadurch erhöhtes UAW-Risiko (z. B. Kopf- und Gelenkschmerzen) [5, 6] UM: Therapieversagen [5]	Um 284 % (CYP2C9*3*3), 61 % (CYP2C9*1*3) oder 91 % (CYP2C19*2*3) erhöhte Wirkstoffexposition gegenüber CYP2C9*1*1, dadurch erhöhtes Risiko für UAW wie Kopfschmerzen und Hypertonie [5]	Bis zu 4-fach erhöhtes Risiko für Neutropenie (z. T. tödlich), Mukositis und schwere Diarrhöen [1, 5]	Langsame UGT1A1-Metabolisierer haben nach einer Behandlung mit Irinotecan ein erhöhtes Risiko für schwere Neutropenien und Durchfall. Dieses Risiko steigt mit der Dosis von Irinotecan [8].
Konsequenz(en)	PM: Halbierung der Tagesdosis [6] UM: Eliglustat sollte bei CYP2D6-UM nicht angewendet werden [5]	Kontraindikation bei CYP2C9*3*3-Genotyp Halbierung der Erhaltungsdosis bei CYP2C9*1*3- oder *2*3-Genotyp [5]	Kontraindikation bei homozygotem Genotyp Reduzierung der initialen 5-FU-Dosis bei heterozygotem Genotyp [5]	Eine geringere Irinotecan-Anfangsdosis sollte bei verringerter UGT1A1-Aktivität in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, denen Dosen von über 180 mg/m ² verabreicht werden oder die geschwächt sind. Bei guter Verträglichkeit können nachfolgende Dosen erhöht werden [8].
GOP	32865	32866	32867	32868
Aufnahme in den EBM	1. Juli 2016	1. April 2020	1. Oktober 2020	1. Oktober 2022
Vergütung	308,50 €	82,00 €	120,00 €	50,00 €

➔ Bei Fragen zur Abrechnung hilft die Abrechnungsberatung: 0711 7875-3397, abrechnungsberatung@kvbwue.de

Rote-Hand-Briefe

Mit Rote-Hand-Briefen informieren pharmazeutische Unternehmen gemäß § 11a Absatz 2 Arzneimittelgesetz Angehörige der Heilberufe über neu identifizierte, bedeutende Arzneimittelrisiken und Maßnahmen zur Risikominimierung. Dazu gehören auch Änderungen der Fachinformation, die für die Therapie bedeutsam sind. Rote-Hand-Briefe werden in Absprache mit der jeweils zuständigen deutschen Bundesoberbehörde, das heißt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), verbreitet. Beide arbeiten mit den Aufsichtsbehörden der Bundesländer, den Behörden anderer europäischer Staaten und mit der europäischen Arzneimittelagentur (EMA), speziell dem dort angesiedelten „Pharmakovigilanzausschuss für Risikobewertung“ (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC), zusammen. Wir empfehlen, auf der Seite www.akdae.de/Service/Newsletter/index.php die Drug Safety Mails zu abonnieren, mit denen auch die Rote-Hand-Briefe verschickt werden.



Bedeutung in der Pharmakokinetik

Eine wichtige Rolle im Arzneimittelmetabolismus spielen die Cytochrom-P450-Enzyme (CYP-Enzyme), insbesondere CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5. Etwa 70 bis 80 % der therapeutisch eingesetzten Medikamente werden über diese Enzyme verstoffwechselt [6].

Bei Standarddosierungen pharmakologisch aktiver Substanzen können bei defizienten (PM) oder intermediären Metabolisierern (IM) höhere Wirkstoffkonzentrationen

und dadurch ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) vorliegen. Der Phänotyp des ultraschnellen Metabolisierers (UM) hingegen kann mit Therapieversagen einhergehen, da das Medikament zu schnell verstoffwechselt und abgebaut wird und die gewählte Standarddosierung nicht ausreichend ist.

Genau umgekehrt verhält es sich, wenn auf enzymatischem Wege eine Bioaktivierung vom Prodrug zum aktiven Metaboliten erfolgt. So ist beispielsweise das UAW-Risiko unter Tramadol (siehe unten) beim UM-Phänotyp erhöht.

Im Folgenden sind klinisch relevante Beispiele zusammengefasst, die teilweise auch in Tabelle 1 gelistet sind. Für weitere Detailinformationen verweisen wir auf einschlägige Literatur (z. B. [1]) sowie auf die internationalen Leitlinien des CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) [9].

Azathioprin/6-Mercaptopurin und TPMT bzw. NUDT15

Thiopurine (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) werden über das Enzym Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) metabolisiert. Während eine homozygote Ausprägung von TPMT-Defektallelen selten ist (ca. 0,5 %), kommt der heterozygote Phänotyp mit eingeschränkter TPMT-Aktivität in etwa 10 % der europäischen Bevölkerung vor [10]. Prospektive Studien haben gezeigt, dass eine vorsorgliche TPMT-Diagnostik Leukopenien und eine schwere Thiopurin-bedingte Knochenmarkdepression verhindern kann. Deswegen wird die TPMT-Diagnostik in den Fachinformationen empfohlen [5].

Im Falle einer TPMT-Defizienz ist beispielsweise bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eine Alternativtherapie sinnvoll. Hingegen ist 6-Mercaptopurin wesentlicher Bestandteil der Erhaltungstherapie bei kindlicher Leukämie (ALL), sodass bei Defizienz eine auf 10 bis 20 % reduzierte Dosis empfohlen wird [1].

Ergänzend konnte kürzlich durch umfangreiche Studien gezeigt werden, dass ein weiteres Enzym, die Nudix-Hydrolase 15 (NUDT15), die ebenfalls am Metabolismus von

Thiopurinen beteiligt ist, genetisch verändert vorliegen kann und dadurch Träger von NUDT15-Defektallelen ein extrem hohes Risiko für eine schwere Hämatotoxizität haben. Diese genetischen Varianten kommen häufig bei Personen mit asiatischer Herkunft vor [1].

Fluoropyrimidine und DPYD

5-Fluorouracil (5-FU), Capecitabin und Tegafur werden über das Enzym DPYD (Dihydropyrimidin-Dehydrogenase) metabolisiert. Während sich homozygote inaktivierende DPYD-Mutationen bereits als schwerwiegende Erkrankung (familiäre Pyrimidinämie) im Kindesalter manifestieren, erscheint der heterozygote Phänotyp (3–5 % der europäischen Bevölkerung) zunächst symptomlos. Jedoch können DPYD-Metaboliten bei Standarddosierung mit einem bis zu vierfach erhöhten Risiko zu schweren und zum Teil tödlichen Nebenwirkungen (Neutropenie, schwere Diarrhöen, Mukositis) führen [11]. Die DPYD-Genotypisierung ist seit 1. Oktober 2020 Kassenleistung (Tabelle 1) [12].

Tramadol/Codein und CYP2D6

Tramadol wird durch CYP2D6 zum aktiven Metaboliten O-Desmethyl-Tramadol verstoffwechselt. Eine eingeschränkte CYP2D6-Aktivität geht demzufolge mit unzureichender analgetischer Wirkung einher. Genetische Varianten von CYP2D6 sind in Europa häufig und führen zum Funktionsausfall (PM, 10 %) oder zu einer eingeschränkten Enzymfunktion (IM, 30 %). Bei PMs wird eine alternative Schmerztherapie empfohlen, bei IMs kann eine erhöhte Tramaldosis sinnvoll sein. Sobald auch hier die erwartete Wirkung ausbleibt, sollte das Analgetikum gewechselt werden [1, 13]. In seltenen Fällen kommen auch Genamplifikationen (UM-Status) vor, die im Falle eines Prodrugs wie Tramadol zu verstärkten Nebenwirkungen (z. B. Atemdepression) führen können. Klinische Konsequenz ist eine Dosisreduktion. Gleiches gilt für Codein [14], welches ebenfalls ein Prodrug ist und bei Kindern unter zwölf Jahren aus den genannten Gründen kontraindiziert ist [15].

Atomoxetin und CYP2D6

Atomoxetin ist zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren, für eine Weiterbehandlung von ADHS im Erwachsenenalter und für die Erstbehandlung im Erwachsenenalter zugelassen. Atomoxetin wird hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert. Bei Personen mit Enzymdefekt (PM) führen Standarddosierungen zu zehnmal höheren Plasmakonzentrationen von Atomoxetin. Zwar lässt sich in den Fällen ein besseres Ansprechen auf das Medikament beobachten, jedoch auch ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko [16]. Die Fachinformation empfiehlt deswegen, bei bekanntem PM-Phänotyp eine geringere Anfangsdosis und ein langsames Auftitrieren in Erwägung zu ziehen [5]. Bei UM-Status hingegen droht ein Therapieversagen, sodass in diesen Fällen eine Dosissteigerung empfohlen wird [17].

Voriconazol und CYP2C19

Voriconazol zur Behandlung schwerer Pilzinfektionen führt bei einem Phänotyp mit eingeschränkter CYP2C19-Metabolisierung zu einer erhöhten Voriconazol-Plasmakonzentration und dadurch zu einem Risiko für QT-Zeit-Verlängerung, Torsade-de-pointes-Tachykardien und Leberschäden. Bei CYP2C19-PMs werden deshalb eine reduzierte Dosis und Plasmaspiegel-Kontrollen empfohlen [18]. Bei CYP2C19 gibt es auch einen ultraschnellen Metabolisierungsphänotyp (UM; homozygote Träger des CYP2C19*17-Allels). Eine Dosissteigerung von Voriconazol zur Vermeidung subtherapeutischer Plasmaspiegel wird deswegen empfohlen [19].

Tacrolimus und CYP3A5

Tacrolimus wird routinemäßig zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung eingesetzt und hauptsächlich über CYP3A4 bzw. CYP3A5 verstoffwechselt. CYP3A5 wird nur bei Vorliegen eines bestimmten Genotyps (CYP3A5*1/*1 bzw. *1/*3) exprimiert (sog. CYP3A5-Expresser). In diesem Fall ist eine höhere Tacrolimus-Dosierung notwendig, um den erwünschten Tacrolimus-Zielspiegel zu erreichen. Je niedriger der Spiegel, um größer ist das Risiko für Abstoßungsreaktionen. Deshalb ist die CYP3A5-Diagnostik zur Optimierung der Immunsuppression Gegenstand internationaler Leitlinien [20].

Simvastatin und SLCO1B1

Ähnlich wie für die Arzneimittel-metabolisierenden Enzyme sind auch Keimbahnvarianten für Arzneimittel-transporter bekannt. Bekannte Vertreter sind Solute-Carrier-(SLC-)Transporter, die u. a. die Aufnahme von Statinen in Gewebe vermitteln. Bei Varianten (SLCO1B1*5, *15, *17) führen Standarddosen von Simvastatin zu erhöhten Plasmaspiegeln und zu einem erhöhten Risiko für eine Simvastatin-induzierte Myopathie, die im Extremfall zu einer Rhabdomyolyse führt. Die CPIC-Leitlinie empfiehlt, bei heterozygotem Phänotyp eine reduzierte Initialdosis zu wählen [21]. Im homozygoten Fall sollte z. B. auf Rosuvastatin oder Pravastatin ausgewichen werden, da bei diesen Wirkstoffen der Einfluss des SLCO1B1-Transporters weniger stark ist [1].

Bedeutung in der Pharmakodynamik

Auch die Wirkungsweise von Arzneimitteln kann genetisch bedingt variieren. In der **Therapie maligner Tumoren** (z. B. Mamma-, Colon-, Bronchial-Karzinom) kann der Nachweis sogenannter somatischer Mutationen, die in Tumorzellen vorkommen, eine Voraussetzung dafür sein, dass bestimmte Substanzen für eine zielgerichtete antineoplastische Therapie eingesetzt werden. Ein gewebe- oder tumorzellbasierter prädiktiver Biomarker-Test (*companion diagnostics*) ist dabei untrennbarer Bestandteil für die Auswahl der zielgerichteten Behandlung [1].

Bei der **Therapie nicht-maligner Erkrankungen** werden PGx-Analysen bislang vergleichsweise wenig eingesetzt, obwohl auch hier genetische Varianten und deren klinische Konsequenzen für zahlreiche Arzneimittel belegt sind. Ein Beispiel ist CFTR, *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, ein integrales Membranprotein, welches als Chloridkanal in exokrinen Drüsenzellen fungiert und dessen Aminosäuresequenz bei Mukoviszidose unterschiedlich verändert sein kann.

Bei der Variante G551D (3–4 % in der erkrankten europäischen Bevölkerung), die mit einem verschlossenen Ionenkanal einhergeht, verringert die Behandlung mit dem so-

nannten Kanalöffner Ivacaftor pulmonale Exazerbationen und damit die Gesamtmortalität. Bei der häufigsten Variante F508del (ca. 70 % in der erkrankten europäischen Bevölkerung) wird das CFTR-Protein aufgrund einer Fehlfaltung nur in sehr geringer Menge in die Zellmembran eingebaut. In diesen Fällen wirkt sich eine Kombination aus Ivacaftor (CFTR-Potentiator) und Lumacaftor oder Tezacaftor (CFTR-Korrektoren) positiv auf Lungenfunktion und Gewichtsentwicklung aus [1, 22]. Diese Medikamente sind zur Behandlung der Mukoviszidose zugelassen.

Im Rahmen des Neugeborenen-Screenings gemäß Kinder-Richtlinie sind, sofern entsprechende Vortests den dringenden Verdacht auf Mukoviszidose nahelegen, DNA-Mutationsanalysen als GKV-Leistung durchzuführen, die auf frühe und schwere Erkrankungsverläufe hinweisen können [23]. Die Abrechnung erfolgt auf Basis des dann geltenden Punktwerts grundsätzlich präventiv über die GOP 01727 (3746 Punkte; Untersuchung auf die häufigsten derzeit bekannten 31 Mutationen).

Die kurative Untersuchung nach GOP 11351 (2945 Punkte) umfasst ebenfalls mindestens diese 31 Mutationen und kommt nur noch außerhalb des Screenings in Frage. Die vollständige Untersuchung des CFTR-Gens nach GOP 11352 (9764 Punkte) ist nur berechnungsfähig, wenn die diagnostische Fragestellung aufgrund der Mutationsanalyse nach GOP 01727 oder 11351 nicht vollständig beantwortet werden konnte.

Gendiagnostikgesetz

Die Gendiagnostik-Kommission des Robert-Koch-Instituts hat in einer Richtlinie zur Beurteilung genetischer Eigenschaften in der Arzneimittelbehandlung Stellung genommen [24]. Gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) erfordert eine PGx-Diagnostik in Deutschland eine Aufklärung und Einwilligung der betroffenen Person.

Fazit

- Für zahlreiche Enzyme, Transportproteine und Drug-Targets sind genetische Varianten beschrieben, die die Wirkung und/oder Verträglichkeit von Arzneimitteln beeinflussen können. In bestimmten Fällen ist eine PGx-Diagnostik vor Therapiebeginn arzneimittelrechtlich erforderlich oder wird durch Hinweis in Fachinformationen empfohlen.
- Genotypisierungen vor Gabe von Eliglustat, Siponimod und 5-Fluorouracil (einschließlich Vorstufen) sind vertragsärztlich zu veranlassen.
- Eine DNA-Mutationsanalyse im Rahmen einer Mukoviszidose-Behandlung ist Teil des Neugeborenen-Screenings.
- Weitere PGx-Untersuchungen wurden vom Bewertungsausschuss bisher nicht in den EBM aufgenommen, sodass nur im Einzelfall eine Kosten-erstattung in Frage kommt.

Literatur

- [1] Jäger S, Schricker S, Tremmel R, Schaeffeler E, Schwab M: Praxisrelevante pharmakogenetische Diagnostik zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2021; 146: 23–9
- [2] Schwab M, Marx C, Zanger UM, Eichelbaum M: Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme. *Dt Arztebl* 2002; 99: A 497–504
- [3] www.pharmgkb.org
- [4] § 13 Absatz 3 SGB V
- [5] www.fachinfo.de
- [6] Zanger UM, Schwab M: Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 101–41
- [7] Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte: Rote-Hand-Brief zu 5-Fluorouracil- (i.v.), Capecitabin- und Tegafur-haltigen Arzneimitteln: Tests vor Behandlungsbeginn zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel (04.06.2020). <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-fluorouracil.html>
- [8] Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte: Rote-Hand-Brief zu irinotecanhaltigen Arzneimitteln: Arzneimitteltoxizität bei Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität (21.12.2021). <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-irinotecan.html>
- [9] Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC): Guidelines. <https://cpicpgx.org/guidelines/>
- [10] Tamm R, Mägi R, Tremmel R et al.: Polymorphic variation in TPMT is the principal determinant of TPMT phenotype: A meta-analysis of three genome-wide association studies. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 684–95
- [11] Amstutz U, Henricks LM, Offer SM et al.: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103: 210–6
- [12] Kassenärztliche Bundesvereinigung: Test auf DPD-Mangel neue Leistung im EBM. https://www.kbv.de/html/1150_48070.php
- [13] Dutch Pharmacogenetic Working Group of the KNMP: CYP2D6: tramadol. <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0001589.PDF>
- [14] Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM et al.: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 376–82
- [15] U.S. Food and Drug Administration (FDA): FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and>
- [16] Crettol S, Eap CB: Cytochrom-P450-Genotypisierung: ein Instrument zur Personalisierung der medikamentösen Behandlung in der Psychiatrie. *Swiss Laboratory Medicine* 2013; 6: 10–1
- [17] Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K et al.: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Cytochrome P450 (CYP)2D6 Genotype and Atomoxetine Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 106: 94–102
- [18] Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J et al.: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 45–51
- [19] Patel JN, Hamadeh IS, Robinson M et al.: Evaluation of CYP2C19 Genotype-Guided Voriconazole Prophylaxis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 107: 571–9
- [20] Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM et al.: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98: 19–24
- [21] Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE et al.: The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 432–8
- [22] Naehrlich S, Chao CM, Naehrlich L: Mukoviszidose – Diagnose und Therapie. *Dt Arztebl* 2017; 114: 564–74
- [23] Gemeinsamer Bundesausschuss: Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Juni 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.08.2016 B1, zuletzt geändert am 16. September 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 03.11.2021 B4, in Kraft getreten am 1. Januar 2022, zuletzt geändert am 16. Dezember 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 02.02.2022 B1, in Kraft getreten am 26. November 2021. <https://www.g-ba.de/richtlinien/15/>
- [24] Gendiagnostik-Kommission (GEKO) am Robert-Koch-Institut: Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1b GenDG. *Bundesgesundheitsbl* 2017; 60: 472–5

Nicht übel: Antiemetika unter der Lupe

Übelkeit und Erbrechen sind häufige und meist unspezifische Symptome, denen eine Vielzahl an Erkrankungen und Ursachen zugrunde liegen kann. Der Brechreflex wird von zahlreichen Transmitter- und Hormonsystemen beeinflusst und bietet somit unterschiedlichen Wirkstoffgruppen von Antiemetika Angriffspunkte. In diesem Artikel wird auf die antiemetisch wirksamen H₁-Antihistaminika, einschließlich der Kombination von Doxylamin mit Pyridoxin (Cariban®), und auf den Dopaminrezeptor-Antagonisten Metoclopramid eingegangen. Nicht weiter beleuchtet werden Neurokinin-1- und 5-HT₃-Antagonisten (Setrone), die größtenteils in der Chemotherapie eingesetzt werden, sowie der Muscarinrezeptor-Antagonist Scopolamin.

Physiologie von Nausea und Emesis

Erbrechen dient als zweckmäßiger Schutzreflex des Körpers, um oral aufgenommene Giftstoffe oder gefährliche Mikroorganismen rasch zu entfernen. Allerdings können Nausea und Emesis auch nur quälende Begleitsymptome sein, die beispielsweise auf Reisen, bei Schwangerschaft oder Krebsbehandlungen vorkommen können [1].

Das Brechzentrum koordiniert die komplexen Vorgänge, die zum Erbrechen führen, indem es Signale von verschiedenen Systemen mit spezifischen Rezeptoren verarbeitet. Die Auslöser dieser Signale sind vielfältig: So können beispielsweise Toxine, zytotoxische Substanzen, Bewegung oder auch Emotionen und Gerüche eine Kaskade auslösen. Bei der Entstehung von Übelkeit und Erbrechen spielen eine Reihe von Rezeptoren, darunter D₂-, H₁-, 5-HT₃-, NK₁- und Muscarinrezeptoren, eine Rolle. Damit ist der pharmakologische Eingriff in den Brechreflex breit gefächert, sodass eine Vielzahl von Wirkstoffklassen zum Einsatz kommen kann [2].

Bei der Therapie des Erbrechens sollte die Behandlung der Grunderkrankung beziehungsweise die Beseitigung des Auslösers im Vordergrund stehen. Da bei länger anhaltendem Erbrechen Wasserverlust, Elektrolytverschiebungen, Azidosen oder Alkalosen auftreten können, sollte in diesen Fällen auch eine symptomatische Therapie wie z. B. eine adäquate Flüssigkeitszufuhr oder ein Elektrolytausgleich eingeleitet werden. Zusätzlich können Antiemetika zur Pro-

phylaxe und Therapie des Erbrechens eingesetzt werden. Je nach Ursache der Emesis kommen verschiedene Antiemetika infrage [1].

Histamin-H₁-Rezeptor-Antagonisten

Antihistaminika vermindern als inverse Agonisten die Stimulation von H₁-Rezeptoren, indem sie diese in ihrer inaktiven Form stabilisieren. Durch das weit verbreitete Vorkommen der H₁-Rezeptoren in der Peripherie sowie im zentralen Nervensystem kann sich ihr Wirkspektrum über mehrere Indikationen erstrecken (Antiallergikum, Antiemetikum, Hypnotikum, Antivertiginosum). Einige Antihistaminika der ersten Generation, wie z. B. Dimenhydrinat oder Doxylamin, werden als Antiemetika eingesetzt, da sie die Blut-Hirn-Schranke überwinden und so die H₁-Rezeptoren im Brechzentrum beeinflussen. Daneben trägt auch ein Antagonismus an Muscarinrezeptoren zur antiemetischen Wirkung bei. Sie eignen sich insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung der Symptome von Kinetosen [2, 3].

Die zentralnervöse Wirkung ist Grund für viele unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Somnolenz, Benommenheit, Sedierung und muskuläre Schwäche. Auch typische anticholinerge Effekte wie Mundtrockenheit, Tachykardie, Miktionsstörungen oder erhöhter intraokulärer Druck gehen nicht selten mit der Einnahme einher und lassen sich durch den Muscarinrezeptor-Antagonismus erklären [4].

Dimenhydrinat

Hauptvertreter der als Antiemetika eingesetzten Antihistaminika ist Dimenhydrinat, ein Salz, das aus Diphenhydramin und 8-Chlortheophyllin besteht. Die zentral antihistaminergen und somit antiemetischen Effekte sind der Diphenhydramin-Komponente zuzuschreiben, während das 8-Chlortheophyllin, ähnlich wie das mit ihm strukturell verwandte Coffein, stimulierend wirkt und so die sedierenden Effekte des Antihistaminikums aufheben soll [3].

Dimenhydrinat ist in zahlreichen Applikationsformen erhältlich – von Tabletten, Suppositorien, Sirup und Retardkapseln bis hin zu Kaugummi-Dragees. Diese verschreibungs-

freien Darreichungsformen eignen sich gut für die Selbstmedikation bei Reiseübelkeit, wohingegen intramuskuläre oder intravenöse Injektionslösungen der Verschreibungspflicht unterliegen. Die Injektionslösungen spielen aber im Verordnungsgeschehen eine untergeordnete Rolle.

Während manche Dimenhydrinat-haltigen Präparate nur für die Prophylaxe und symptomatische Therapie von Übelkeit und Erbrechen bei leichteren Fällen der Reisekrankheit zugelassen sind, dürfen andere bei Übelkeit und Erbrechen unterschiedlicher Genese, insbesondere von Kinetosen, angewendet werden. In den jeweiligen Fachinformationen findet sich der Hinweis, dass Dimenhydrinat nicht zur alleinigen Behandlung von Zytostatika-induzierter Übelkeit und Erbrechen geeignet ist [4].

In Bezug auf die Schwangerschaft gelten Antihistaminika im ersten Trimenon als sehr gut untersucht [5]. Dimenhydrinat sollte in den letzten Schwangerschaftswochen wegen möglicher Auslösung vorzeitiger Uteruskontraktionen nicht eingenommen werden. Entsprechende Hinweise bezüglich der Risiken in der Schwangerschaft finden sich in den Fachinformationen [4].

Verordnung zulasten der GKV

Antiemetika mit dem Wirkstoff Dimenhydrinat sind verschreibungsfrei erhältlich und aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots gegenüber verschreibungspflichtigen Präparaten zu bevorzugen. Da für Antihistaminika zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen keine Ausnahme nach Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) existiert, sind verschreibungsfreie Arzneimittel zulasten des Versicherten zu verordnen, für Kinder bis 12 Jahre und Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis 18 Jahre darf zulasten der GKV verordnet werden.

Cariban® ist im Rahmen der Zulassung und unter Beachtung der Wirtschaftlichkeit zulasten der GKV verordnungsfähig. Da die Kombination nicht in der Indikation Hyperemesis gravidarum untersucht wurde, stellt der Einsatz in diesem Anwendungsgebiet einen Off-Label-Use dar.

Bei Dimenhydrinat- und Diphenhydramin-haltigen Antiemetika gab es in der Vergangenheit eine Risikominimierungsmaßnahme zur Vermeidung von Überdosierungen und zur Präzisierung der Indikation. Grund dafür waren schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie Fälle mit tödlichem Ausgang bei Kleinkindern [6].

Seither existieren in den Produktinformationen Warnhinweise, die die Tageshöchstdosis pro kg Körpergewicht und die möglichen lebensbedrohlichen Folgen bei Überdosierung aufführen. Es wird zudem darauf hingewiesen, dass die Gabe von Dimenhydrinat/Diphenhydramin an Säuglinge und Kleinkinder zur Behandlung einer banalen Gastroenteritis keinen Vorteil gegenüber einer alleinigen Substitution mit Flüssigkeit und Elektrolyten zeigt [4, 6]. Der sedierende Effekt kann obendrein die orale Flüssigkeitszufuhr erschweren [7]. Von der Anwendung bei fieberhaften Infekten bei Kleinkindern wird ebenfalls abgeraten, da Dimenhydrinat/Diphenhydramin einen Krampfanfall auslösen kann und besonders diese Patientengruppe zu Fieberkrämpfen neigt [4].

Nicht nur bei Kleinkindern, auch im fortgeschrittenen Alter ist Vorsicht geboten. Aufgrund der sedierenden und anticholinergen Eigenschaften und der potenziell daraus resultierenden Einschränkung der Kognition und Erhöhung der Sturzanfälligkeit wird der Einsatz von Antihistaminika bei älteren Menschen kritisch diskutiert. Dimenhydrinat ist auch in der PRISCUS-Liste aufgeführt [8].

Weitere antiemetisch wirkende Antihistaminika

Das Antihistaminikum Meclozin gehört laut Embryotox – dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin – zu den Mitteln der Wahl bei der Therapie von Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft und kann aufgrund eines sehr hohen Erfahrungsumfanges in der gesamten Schwangerschaft angewendet werden. Seit 2007 wird es in Deutschland nicht mehr angeboten, ist aber über Auslandsapotheken weiterhin erhältlich [9].

Auch das verschreibungspflichtige Promethazin wirkt unter anderem antiemetisch. Tabletten mit einer Einzeldosis von bis zu 75 mg sowie Tropfen mit einer Konzentration von 20 mg/ml können laut Fachinformation bei Übelkeit und Erbrechen indiziert sein, wenn therapeutische Alternativen nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren [4].

Doxylamin in Kombination mit Pyridoxin (Cariban®)

Die antiemetische Wirkung von Doxylamin lässt sich, wie oben beschrieben, auf die Blockade von H₁- und cholinergen Rezeptoren zurückführen. Pyridoxin (Vitamin B6) wirkt in seiner aktiven Form als Enzym-Co-Faktor in zahlreichen biochemischen Reaktionen mit und ist u. a. auch an der Verstoffwechslung von ungesättigten Fettsäuren beteiligt. Für die Einnahme von Pyridoxin konnte bei leichter bis mittelgradiger Übelkeit ein positiver Effekt gezeigt werden, das Erbrechen wird jedoch nicht reduziert [10].

Schwangerschaftsbedingte Übelkeit und Erbrechen (Emesis gravidarum) kommen bei rund 50 % aller Schwangeren vor, 25 % sind nur von Übelkeit betroffen. Bei mehr als der Hälfte aller Fälle vergehen die Symptome gegen Ende des ersten Trimenons, bis zur 20. Schwangerschaftswoche sind ca. 90 % symptomfrei.

In seltenen Fällen kann die Erkrankung allerdings schwer verlaufen: Die Hyperemesis gravidarum geht mit ständigem Erbrechen, Dehydratation, Gewichtsverlust und Elektrolytveränderungen einher und führt häufig zu einem Klinikaufenthalt. Sie kommt in 0,2–2 % aller Schwangerschaften vor und betrifft fast nur Fröhschwangere.

Neben konservativen Therapieempfehlungen, wie regelmäßige kohlenhydrat- und proteinreiche Mahlzeiten in kleinen Portionen, ausreichende Trinkmenge und Meidung von zu fettigen oder scharfen Speisen, können auch alternative Therapiemaßnahmen wie Akupunktur oder Einnahme von Ingwer zur Symptomlinderung beitragen [11].

Zu den pharmakologischen Therapiemöglichkeiten gehört das verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel Cariban®, das mit dem Wirkstoff Doxylamin in Kombination mit Pyridoxin seit 2019 in Deutschland zugelassen ist. Cariban® kann bei der symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft bei Frauen, die nicht auf konservatives Management reagieren, angewendet werden. Die Kombination wird hierfür weltweit schon seit 30 Jahren eingesetzt und kann neben Meclozin, welches weniger sedierende Eigenschaften besitzt, als Medikament der Wahl betrachtet werden. Als Einschränkung für Cariban® wird in der Fachinformation die Hyperemesis gravidarum genannt, da die Kombination in solchen Fällen nicht untersucht wurde [4, 11]. Informationen zur Verordnung von Cariban® zulasten der GKV finden sich in der Infobox auf Seite 11.)

Dopamin-D₂-Rezeptor-Antagonisten

Unter den Dopamin-D₂-Rezeptor-Antagonisten finden sich mehrere Substanzgruppen, die als Antiemetika eingesetzt werden. Für die antiemetische Wirkung wird die Hemmung dopaminerger Neurone im Brechzentrum verantwortlich gemacht. Diese Antiemetika eignen sich zur Prävention und Behandlung von Erbrechen aus ganz unterschiedlichen Ursachen, z. B. für postoperatives, Zytostatika-, Opioid- oder Migräne-induziertes Erbrechen oder Übelkeit. Einige Stoffe wirken zusätzlich gastroprokinetisch, was ebenfalls indirekt die Minderung von Nausea und Emesis fördert [2].

Der Dopaminrezeptor-blockierende Wirkmechanismus im ZNS erklärt die extrapyramidalen Nebenwirkungen wie Dyskinesie, Akathisie und Parkinsonismus. Da Dopamin auch die Prolaktinsekretion hemmt, kann es bei länger dauernder Anwendung die Prolaktinkonzentration im Serum erhöhen und damit Galaktorrhöen und Störungen des Menstruationszyklus bei Frauen und Gynäkomastie bei Männern auslösen [4].

Metoclopramid

Aus der Gruppe der Dopamin-Antagonisten wirkt der Wirkstoff Metoclopramid (MCP) sowohl antiemetisch

als auch prokinetisch. Neben der Hemmung dopaminerger Neurone blockiert MCP zusätzlich 5-HT₃-Rezeptoren im Brechzentrum, was die antiemetische Wirkung verstärkt. Zudem aktiviert MCP periphere 5-HT₄-Rezeptoren, wodurch indirekte cholinerge Eigenschaften an der Magen-Darm-Wand entfaltet und die Magenentleerung und Dünndarmpassage beschleunigt werden [4].

Trotz Einschränkungen der Indikation in der Vergangenheit wird MCP weiterhin häufig verordnet. Im Jahr 2014 kam es im Rahmen eines europäischen Risikobewertungsverfahrens zu Änderungen bei der Anwendung Metoclopramid-haltiger Arzneimittel in der EU, einschließlich der Beschränkung der Dosis und der Anwendungsdauer. Grund dafür war die Minimierung der bekannten Risiken potenziell schwerer neurologischer Nebenwirkungen [12]. Häufige Fälle von Überdosierungen, insbesondere bei Kindern, wurden mit den damals ausschließlich hoch konzentrierten oralen Liquida (4 bis 5 mg/ml) in Zusammenhang gebracht, weshalb die Zulassung aller flüssigen oralen Darreichungsformen von Metoclopramid mit einer Konzentra-

tion von über 1 mg/ml widerrufen wurde. Auch parenterale Lösungen mit einer Konzentration über 5 mg/ml sowie rektale Formulierungen mit einer Einzeldosis von 20 mg waren vom Widerruf betroffen [13].

Im Juli 2015 kamen die ersten Tropfen mit einer Konzentration von 1 mg/ml auf den Markt.

Die maximale empfohlene Behandlungsdauer beschränkt sich seit 2014 auf fünf Tage. Seither nicht mehr verwendet werden darf Metoclopramid bei gastroösophagealem Reflux und Dyspepsie, gastrointestinalen Motilitätsstörungen einschließlich Gastroparese, zur Prophylaxe von akuter Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen und bei Kindern im Alter von unter einem Jahr. Für diese Indikationsgebiete wurde ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt [12].

MCP ist als Tablette, Kapsel, Injektionslösung und in Tropfenform erhältlich, allerdings ist nicht jede Darreichungsform für jede Indikation zugelassen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Zugelassene Indikationen von MCP und jeweilige zugelassene Darreichung [4]

Zugelassene Indikationen	Zugelassene Darreichungsform
Symptomatische Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, einschließlich akute Migräne-induzierte Übelkeit und Erbrechen	parenteral, oral
Anwendung zur Verbesserung der Absorption von Analgetika bei akuter Migräne	oral
Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen	parenteral
Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach Strahlentherapie	parenteral, oral
Prophylaxe von verzögerter Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen	oral
Bei Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen als Zweitlinienoption zur Prophylaxe von verzögerter Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen	parenteral, oral
Bei Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen als Zweitlinienoption zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen	parenteral

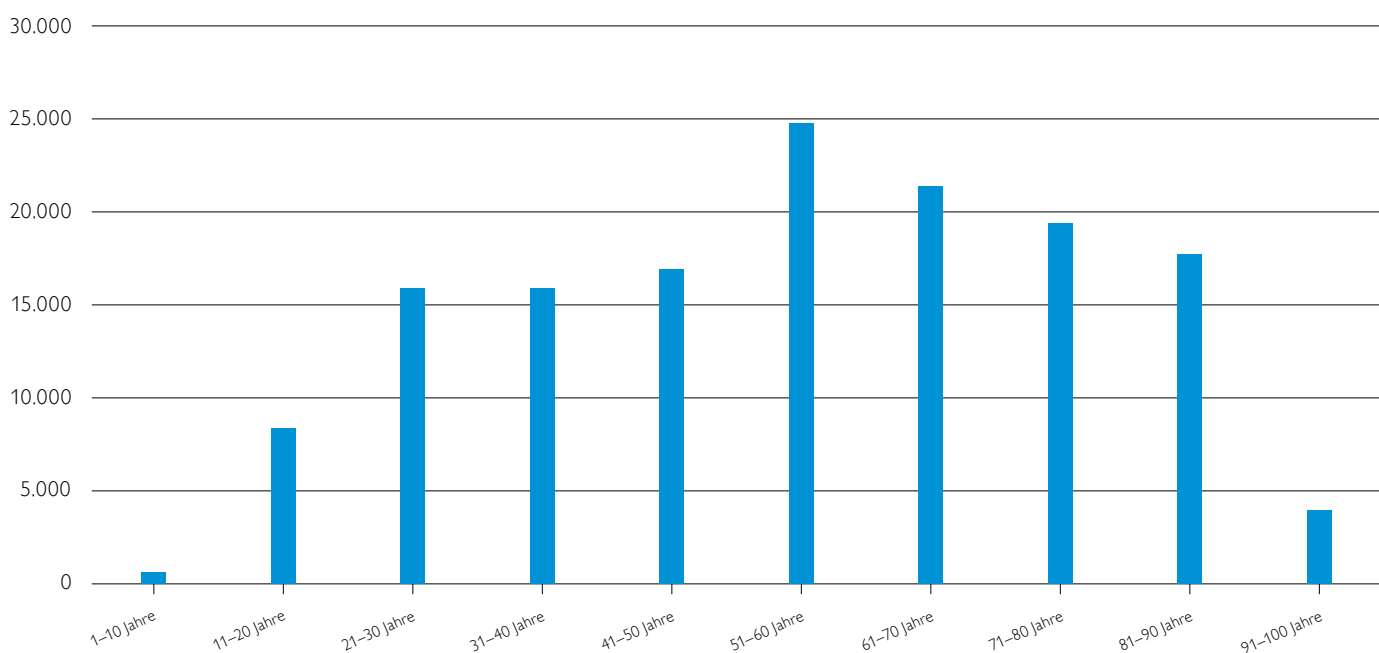
Trotz neuer Nutzenbewertung ist die Anwendung von MCP kritisch zu prüfen; es soll mit Vorsicht verordnet werden. Extrapyramidale Erkrankungen können besonders bei Kindern und jungen Erwachsenen und/oder bei der Anwendung hoher Dosierungen, selbst nach nur einer einzigen Gabe, auftreten. In diesen Fällen muss das Medikament unverzüglich abgesetzt werden. Eine längere Behandlung mit Metoclopramid kann besonders in höherem Alter eine Spätdyskinesie verursachen, die irreversibel sein kann [4]. Verordnungszahlen der KVBW (2021) zeigen, dass bei ca. 10 % der Patient*innen, die eine orale Darreichungsform von MCP verordnet bekommen haben, die Behandlungsdauer länger als drei Monate anhielt.

MCP darf nicht in Kombination mit Levodopa oder dopaminergen Agonisten oder bei Morbus Parkinson angewendet werden [4]. Auswertungen der KVBW ergeben, dass sich im Jahr 2021 ca. 5 % der Patient*innen, die

Verordnungen für orales MCP erhielten, gleichzeitig in einer Antiparkinson-Therapie befanden. Als mögliche Alternative zur Therapie von Übelkeit und Erbrechen bei Parkinson kann Domperidon, ein weiterer Wirkstoff aus der Gruppe der Dopamin-Antagonisten, infrage kommen. Im Gegensatz zu MCP passiert Domperidon kaum die Blut-Hirn-Schranke und bringt somit sehr selten extrapyramidale Nebenwirkungen mit sich [4].

Während der Schwangerschaft kann MCP angewendet werden, sollte allerdings in den letzten Schwangerschaftswochen gemieden werden, da das Auftreten eines extrapyramidalen Syndroms beim Neugeborenen nicht ausgeschlossen werden kann [4]. MCP soll aber erst zum Einsatz kommen, wenn konservative oder alternative Therapiemaßnahmen (z. B. Akupunktur, Ingwer) und Antihistaminika versagt haben [10].

Abbildung 1: Altersverteilung der Patient*innen mit mindestens einer MCP-Verordnung (alle Darreichungsformen) im Jahr 2021



Fazit

- Zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen kommen je nach Ursache unterschiedliche Antiemetika infrage. Daneben sollten andere Maßnahmen wie Flüssigkeitszufuhr und Elektrolytausgleich und gegebenenfalls die Behandlung des Auslösers zum Einsatz kommen.
- Dimenhydrinat ist verschreibungsfrei erhältlich und findet insbesondere bei Kinetosen seinen Einsatz. Aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots sind die verschreibungsfreien Präparate zulasten des Versicherten vorzuziehen.
- Das Kombinationspräparat Cariban® ist für die symptomatische Behandlung von Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft bei Frauen, die nicht auf konservatives Management reagieren, zugelassen. Die Kombination wurde für die Indikation Hyperemesis gravidarum nicht untersucht, weshalb eine Anwendung dafür einen Off-Label-Use darstellt.
- Das sowohl antiemetisch als auch prokinetisch wirkende Metoclopramid kommt bei Übelkeit und Erbrechen mit verschiedenen Ursachen zur Verwendung. Aufgrund des Risikos schwerer neurologischer Nebenwirkungen sollen der Einsatz kritisch geprüft und hohe Dosen sowie eine Langzeitbehandlung vermieden werden.

Literatur

- [1] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P: Mutschler Arzneimittelwirkungen. 10. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2012
- [2] Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2013
- [3] Weidinger A: Wirkstoff-Lexikon Dimenhydrinat. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/01/19/dimenhydrinat>
- [4] www.fachinfo.de
- [5] Dimenhydrinat – Erfahrungen in der Schwangerschaft – Empfehlungen zur Schwangerschaft. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/dimenhydrinat/>
- [6] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II, Anhörung – Bezug: orale und rektale Darreichungsformen Dimenhydrinat-haltiger und Diphenhydramin-haltiger Antiemetika für Kinder bis 3 Jahre (9. August 2017). https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/a-f/antihistaminika-stp-bescheid.pdf?__blob=publicationFile&v=4
- [7] S2k-Leitlinie Akute infektiöse Gastroenteritis im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter (AWMF-Registernummer 068-003). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/068-003l_S2k_AGE-Akute-infektiöse-Gastroenteritis-Saeuglinge-Kinder-Jugendliche-2019-05.pdf
- [8] Blumberg A, Chatterjee S, Kommas E, Huber M: Antihistaminika der ersten Generation – Risikoaspekte bei älteren Menschen und Diskussion zur Verkaufsabgrenzung. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2021; 1: 4–10. <https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/bulletin-arzneimittelsicherheit/bulletin-arzneimittelsicherheit-node.html>
- [9] Meclozin – Erfahrungen in der Schwangerschaft – Empfehlungen zur Schwangerschaft. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/meclozin/>
- [10] Mihaljevic C, Kuschel B: Schwangerschaftserbrechen. Arzneiverordnung in der Praxis 2015; 2: 61–4. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201502/061h/index.php>
- [11] Hyperemesis gravidarum / Emesis gravidarum <https://www.embryotox.de/erkrankungen/details/ansicht/erkrankung/hyperemesis-gravidarum-memesis-gravidarum/>
- [12] European Medicines Agency: Die Europäische Arzneimittel-Agentur empfiehlt Änderungen für die Anwendung von Metoclopramid, EMA/13239/2014 (20. Dezember 2013). https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metoclopramide-article-31-referral-european-medicines-agency-confirms-changes-use-metoclopramide_de.pdf
- [13] Alternativen zu Metoclopramid (Paspertin, Generika?) *arznei-telegramm* 2014, 45: 47–8. https://www.arznei-telegramm.de/html/2014_05/1405047_01.html



Einzelfallprüfungen bei Arzneimitteln: Melatonin

In unserer Rubrik „Prüfticker“ informieren wir über aktuelle Einzelfallprüfanträge der Krankenkassen. Wir analysieren einzelne Beanstandungen und geben Ihnen wichtige Hinweise und Hilfestellungen zur Verordnung. Aktuell widmen wir uns den Prüfanträgen zu Melatonin, das in verschreibungspflichtigen Arzneimitteln wie Circadin® oder Slenyto® zur Behandlung der Insomnie enthalten ist. Eine formale Einschränkung der Verordnungsfähigkeit dieser Arzneimittel nach der Arzneimittel-Richtlinie existiert nicht. Es liegen allerdings Einzelfallprüfanträge vor für Verordnungen, in denen diese Arzneimittel außerhalb der zugelassenen Indikation eingesetzt wurden. Der Artikel gibt einen kurzen Überblick über den Einsatz und die Studienlage von Melatonin.

Nichtorganische Schlafstörungen

Zu den nichtorganischen Schlafstörungen zählen insbesondere Insomnie, Hypersomnie, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Schlafwandeln oder auch Alpträume. Die häufigste nichtorganische Schlafstörung bei Erwachsenen ist die Insomnie. Diese zeigt sich durch Ein- und Durchschlafstörungen oder schlechte Schlafqualität.

Akute Insomnien bei Erwachsenen werden durch Stressfaktoren wie arbeitsbezogenem oder interpersonalem Stress ausgelöst. Dies ist ein sehr häufig vorkommendes Phänomen, das sich bei den meisten Menschen nach Wegfall des Stressfaktors wieder zurückbildet. Für die Entwicklung einer chronischen Insomnie kommen weitere Faktoren wie dauerhafte Übererregung auf kognitiver, emotionaler und physiologischer Ebene hinzu.

Die Diagnostik sollte neben einer Abklärung körperlicher und psychischer Erkrankungen eine körperliche Untersuchung sowie den Einsatz von Schlaffragebögen und Schlafstagebüchern umfassen. Das Führen von Schlafstagebüchern, in der Regel zwischen 7 und 14 Tagen, wird zur Diagnostik der Insomnie in den Leitlinien dringend empfohlen [1].

Bei Kindern und Jugendlichen treten als nichtorganische Schlafstörungen häufig verhaltens- oder belastungsbedingte Insomnien, die sich als Ein- und Durchschlafstörungen äußern, sowie circadiane Schlafstörungen mit nicht an den

Tag-Nacht-Zyklus angepassten Schlafphasen auf. Nichtorganische Schlafstörungen können auch Symptom anderer psychischer oder körperlicher Erkrankungen sein.

Arzneimittel gegen Schlafstörungen sind bei Kindern und Jugendlichen in der Regel nicht notwendig. Schlafstörungen sollten durch Erlernen einer Schlafhygiene, wenn notwendig zusätzlich mit verhaltenstherapeutischen Maßnahmen, behandelt werden. Es existiert eine gute Evidenz für diese Maßnahmen bei jungen Kindern mit verhaltensbedingten Insomnien, für ältere Kinder und Jugendliche liegen nur wenige kontrollierte Studien vor. Zur Therapie circadianer Schlafstörungen muss der circadiane Rhythmus durch regelmäßige Bettgeh- und Aufstehzeiten wieder synchronisiert werden. Die neu etablierten Schlafzeiten sollten aufgrund hoher Rückfallgefährdung konsequent eingehalten werden.

Eine spezifische Therapie bei Alpträumen ist in der Regel nicht notwendig, im Einzelfall kann bei belastenden Ereignissen eine Psychotherapie sinnvoll sein. Bei Schlafwandeln oder Nachtangst steht therapeutisch die Umsetzung einer entsprechenden Schlafhygiene im Vordergrund [2].

Melatonin

Melatonin ist ein Neurohormon der Epiphyse, das aus Serotonin produziert wird. Es ist assoziiert mit der Regulierung des circadianen Rhythmus. Synthese und Freisetzung des Hormons werden durch Dunkelheit stimuliert und durch Licht gehemmt. Daher wird Melatonin mit einer schlafanstoßenden Wirkung und einer Erhöhung der Schlafneigung in Zusammenhang gebracht. Die Konzentration des Hormons nimmt im Lauf des Lebens ab, niedrige Spiegel gehen allerdings nicht automatisch mit Schlafstörungen einher [3].

Melatonin als Therapeutikum wird aufgrund von geringer Wirksamkeit in der entsprechenden S3-Leitlinie nicht generell zur Behandlung von Insomnien empfohlen, es scheint allerdings bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen unproblematisch zu sein [1, 4].

Die Meta-Analysen zur Wirksamkeit von Melatonin bei Insomnie liefern kein einheitliches Bild. In Studien konnten

zwar positive Effekte auf subjektive und objektive Einschlafzeiten gezeigt werden, jedoch werden diese Effekte im klinischen Sinn als gering eingeschätzt. Auch bei Personen mit systemischem Schlafentzug, wie bei Schichtarbeit oder bei Langstreckenflügen, konnte keine positive Wirkung gezeigt werden. Laut einer Cochrane-Analyse hat Melatonin auch keinen Effekt auf die Insomnie bei Demenz [6].

In letzter Zeit wird Melatonin auch häufig bei Schlafstörungen im Kindesalter eingesetzt. Für Kinder mit irregulärem Schlaf-Wach-Muster aufgrund einer mentalen Retardierung wurde Melatonin schon 2009 in der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin neben einer Therapie mit Licht empfohlen [7]. Es gibt Hinweise auf Wirksamkeit bei neurologischen Störungen wie beispielsweise ADHS, die Evidenzlage ist hier aber noch schwach. Bei kurzfristiger Anwendung zeigte sich in den vorhandenen Studien eine gute Verträglichkeit mit meist milden Nebenwirkungen, wie morgendlicher Müdigkeit, Somnolenz, Alpträumen oder Kopfschmerzen. Die Langzeitsicherheit der Melatonin-Anwendung bei Kindern ist jedoch bisher nicht umfassend untersucht. Eine Verzögerung der Reife der Kinder ist aufgrund der physiologischen Wirkung von Melatonin nicht ausgeschlossen [2].

Melatonin-haltige Fertigarzneimittel

Retardiertes Melatonin ist seit 2008 in dem Fertigarzneimittel Circadin® als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie ab einem Alter von 55 Jahren zugelassen. Obwohl für Circadin® nur eine geringe Wirkung auf eine relativ kleine Patientenzahl nachgewiesen wurde, die Vorteile gegenüber den Risiken aber überwogen, wurde Circadin® in der eingeschränkten Indikation zugelassen.

Circadin® wurde mit einer Dosis von täglich 2 mg in drei Studien mit insgesamt 681 Patient*innen über 55 Jahren, die an primärer Insomnie litten, über einen Zeitraum von drei Wochen mit einem Placebo verglichen. Die Ergebnisse der drei Studien zeigten, dass in 86 von 265 Fällen (32 %), verglichen mit 51 von 272 Placebofällen (19 %), unter Circadin eine wesentliche Besserung der Symptome eintrat. Cir-

cadin war über einen Zeitraum von mindestens 13 Wochen wirksamer als Placebo, die Dosierung kann daher laut Fachinformation bis zu 13 Wochen erhalten bleiben.

Nebenwirkungen zeigten sich in den Studien zu Melatonin selten [3, 5]. Laut Fachinformation treten Nebenwirkungen, wie beispielsweise Reizbarkeit, Nervosität und Rastlosigkeit, gelegentlich, das heißt in 1 bis 10 von 1.000 Fällen, auf. Ferner kam es gelegentlich zu Erkrankungen des Nervensystems, wie Migräne und Benommenheit, sowie zu Magen-Darm-Beschwerden, wie Bauchschmerzen und Verstopfung; auch Mundtrockenheit ist möglich [3].

Seit 2019 ist retardiertes Melatonin im Fertigarzneimittel Slenyto® zugelassen zur Behandlung der Insomnie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2–18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren. Es liegen Daten für eine Behandlungsdauer von bis zu zwei Jahren vor [8].

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bescheinigte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Best supportive Care. In der Morbidität zeigten sich anhand des Schlaftagebuchs bei der Gesamtschlafdauer und der Schlaflatenz statistisch signifikante Vorteile. Für weitere bewertungsrelevante Endpunkte, wie emotionale Funktion, Verhaltensfunktion sowie Verhaltensstärken und -auffälligkeiten, ergaben sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede. Als Nebenwirkung zeigte sich unter Melatonin vermehrt Somnolenz [9].

Eine medikamentöse Behandlung stellt bis auf die Anwendung von retardiertem Melatonin in den zugelassenen Indikationen einen Off-Label-Use dar.

Daneben ist seit Mai 2021 das Präparat Melatonin Vitalbalans® im Handel. Das verschreibungspflichtige Arzneimittel ist in einer Dosierung von 3 mg und 5 mg zur kurzzeitigen Behandlung des Jetlags bei Erwachsenen zugelassen. Nach Ansicht des G-BA steht die Erhöhung der Lebensqualität bei diesem Arzneimittel im Vordergrund, da sein Einsatz im Wesentlichen durch die private Lebensführung bedingt ist.

Dementsprechend soll Melatonin Vitabalans® der Anlage II der Arzneimittel-Richtlinie, den sogenannten Lifestyle-Arzneimitteln, zugeordnet werden.

Dazu wurde ein neuer Abschnitt „Durch die Lebensführung bedingte, kurzzeitige nichtorganische Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus“ in die Anlage II eingefügt. [10]. Der Beschluss ist bis zur Drucklegung noch nicht in Kraft getreten.

Einzelprüfanträge bei Off-Label-Use

Einzelprüfanträge zum Einsatz von Circadin® bei Erwachsenen unter 55 Jahren mit Diagnosen wie Angst, depressive Störung oder Schlafstörungen bei sekundären Insomnien (z. B. aufgrund komplexer Schmerzsymptomatik) liegen vor und wurden seitens der Gemeinsamen Prüfungsstelle als Off-Label-Use mit Nachforderungen beschieden.

Bei Kindern und Jugendlichen mit der Symptomatik einer hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens oder der Symptomatik einer Schlafstörung wird nach Ausführungen der Gemeinsamen Prüfungsstelle nicht die Schwelle erreicht, welche allgemein für eine grundrechtskonforme erweiterte Auslegung des Leistungsrechts der GKV im Sinne eines Off-Label-Use für die Verordnung von Circadin® oder Slenyto® zu fordern ist. Denn ADHS und Schlafstörungen sind nach Bewertung der Gemeinsamen Prüfungsstelle weder lebensbedrohliche noch die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankungen.

Auch die Diagnose Verhaltensauffälligkeit im Sinne von ausgeprägter Impulsivität, starker Unruhe sowie ausgeprägten Einschlafstörungen bei Jugendlichen ist keine ausreichende Begründung für eine Verordnung Melatonin-haltiger Arzneimittel wie Circadin® oder Slenyto® im Off-Label-Use.

Ebenso wenig werden Diagnosen wie nichtorganische Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, die sich ungünstig auf das Lernverhalten des Kindes sowie dessen Aufmerksamkeit und Konzentration auswirken, anerkannt.

Fazit

- Die Verordnung von retardiertem Melatonin im Arzneimittel Circadin® bei circadianen Störungen des Schlafrhythmus wie bei Jetlag oder Schichtarbeit ist durch die Zulassung nicht gedeckt und stellt einen Off-Label-Use dar. Dieser liegt genauso vor, wenn die Verordnung zwar indikationsgerecht, aber außerhalb der zugelassenen Altersgruppe (also bei Erwachsenen unter 55 Jahren) erfolgt.
- Die Verordnung von retardiertem Melatonin in Arzneimitteln wie Circadin® oder Slenyto® bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung ausgeprägter hyperkinetischer Störungen des Sozialverhaltens, chronischer Schlafstörungen oder anderen nicht-organischen Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus stellt einen Off-Label-Use dar.
- Melatonin im Arzneimittel Melatonin Vitabalans® zur Behandlung des Jetlags ist der Anlage II der Arzneimittel-Richtlinie, den sogenannten Lifestyle-Arzneimitteln, zugeordnet. Der Beschluss ist bis zur Drucklegung noch nicht in Kraft getreten.

Literatur

- [1] S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016, verlängert bis 30.12.2022. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-003l_S3_Insomnie-Erwachsene_2018-02-verlaengert.pdf
- [2] Pitzer M: Nichtorganische Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen, Arzneiverordnung in der Praxis 2021; 48(1-2): 13–20
- [3] Fachinformation Circadin®, Stand: September 2019. www.fachinfo.de
- [4] Buscami N et al.: Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. BMJ 2006; 332: 385–8 (zitiert in <https://www.aerzteblatt.de/archiv/52865/Melatonin-kein-Effekt-bei-Schlafstoerungen>)
- [5] European Medicines Agency: Circadin® – Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit, EMA/273802/2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/circadin-epar-summary-public_de.pdf
- [6] Mayer G et al.: Insomnie bei neurologischen Erkrankungen, S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer 030/045), 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-045l_S2k_Insomnie-bei-neurologischen-Erkrankungen_2020-05.pdf
- [7] Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Somnologie 2009; 13: 4-160. https://www.dgsm.de/fileadmin/dgsm/leitlinien/s3/S3-Leitlinie_Nicht_erholsamer_Schlaf-Schlafstoerungen.pdf
- [8] Fachinformation Slenyto®, Stand: Februar 2021. www.fachinfo.de
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Melatonin (vom 4. Juli 2019). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5853/2019-07-04_AM-RL-XII_Melatonin_D-423_TrG.pdf
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stimmabstimmungsverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage II (Lifestyle-Arzneimittel) – Melatonin (vom 10. August 2021). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7763/2021-08-10_AM-RL-II-SN-V_Melatonin_TrG.pdf

🧪 Ärztliche Diagnostik bei der Verordnung 📌 von Logopädie

Welche Rolle spielt die ärztliche Diagnostik bei der Verordnung von Stimm-, Sprech-, Sprach- und Schlucktherapie (SSSST)? Diese Frage stellt sich sowohl vor Beginn als auch während einer Behandlung. Damit diese Entscheidungsfindung künftig noch besser funktionieren kann, haben wir für Sie hilfreiche und weiterführende Informationen für die SSSST gemäß Heilmittel-Richtlinie zusammengefasst. Der folgende Text ist in Abstimmung mit den Landesverbänden der Krankenkassen und dem Medizinischen Dienst Baden-Württemberg entstanden.

Grundlage für die Verordnung eines Heilmittels bildet in der Regel die ausführliche ärztliche Untersuchung. Laut § 6a der Heilmittel-Richtlinie (HeiM-RL) ist die Durchführung diagnostischer Maßnahmen vor Beginn und/oder während einer laufenden Behandlung vorgesehen (jeweils separat für SSSST, podologische Therapie und Ernährungstherapie):

- Vor der erstmaligen Verordnung von Heilmitteln ist eine Eingangsdiagnostik notwendig.
- Bei der Eingangsdiagnostik sind diagnostische Maßnahmen durchzuführen, zu veranlassen oder zeitnah erhobene Fremdbefunde heranzuziehen, um einen exakten Befund zu funktionellen oder strukturellen Schädigungen zu erhalten.
- Vor weiteren Verordnungen ist zu prüfen, ob eine erneute schädigungsabhängige Erhebung des aktuellen Befundes erforderlich ist. Dabei können auch Fremdbefunde berücksichtigt werden. Weitere Befundergebnisse sollen auf dem Verordnungsvordruck angegeben werden, sofern sie für die Heilmitteltherapie relevant sind.

Eine zielgerichtete ärztliche Diagnostik soll dazu beitragen, das oder die geeigneten Heilmittel auszuwählen. Hierbei bewegt sich die ärztliche Verordnung im Spannungsfeld zwischen einer möglichst schnellen Genesung der Patient*innen und der Wirtschaftlichkeit der einzuleitenden Maßnahmen und Behandlungen.

Merke: Nicht immer ist es zwingend notwendig, alle Möglichkeiten der diagnostischen Maßnahmen auszuschöpfen. Die HeiM-RL bietet hierfür eine Hilfestellung an, die den diagnostischen Pfad erleichtern kann. Von einer zielgerichteten diagnostischen Untersuchung profitieren sowohl die Patient*innen als auch die Therapeut*innen, da die Ergebnisse direkt in die Therapie einfließen können und schneller mit der geeigneten Therapie begonnen werden kann.

Fallbeispiel 1

Junge Eltern suchen aufgrund einer Sprachentwicklungsverzögerung (F80.8) mit ihrem Kind im Vorschulalter eine Ärztin auf. Die Ärztin führt eine Fremdanamnese über die Eltern und eine körperliche Untersuchung des Kindes durch.

Fallbeispiel 2

Eine Patientin mit der Diagnose Schlaganfall (I64), die bereits seit der Entlassung aus der Reha durch einen Arzt betreut wird, möchte nun im Rahmen ihres Genesungsprozesses eine umfassende therapeutische Begleitung erhalten. Auch hier kann die Versorgung Verordnungen für eine SSSST beinhalten.

Die allgemeinen Ausführungen zur Diagnostik nach § 6a HeiM-RL werden für die SSSST in § 34 HeiM-RL konkretisiert.

So stehen bei dem Vorschulkind (Fallbeispiel 1) folgende Optionen für eine Eingangsdiagnostik zur Verfügung:

- Tonaudiogramm
- Organbefund
- Sprachstatus

Als weiterführende Diagnostik kommen infrage:

- Entwicklungsdiagnostik
- zentrale Hördiagnostik
- neuropädiatrische oder neurologische Untersuchungen
- Sprach- und Sprechanalyse
- Aachener Aphasietest (AAT)

Bei der Schlaganfallpatientin (Fallbeispiel 2) kann davon ausgegangen werden, dass die Eingangsdiagnostik in der Regel schon im stationären Umfeld durchgeführt wurde. Möglichkeiten für die weiterführende Diagnostik bei der Sprachtherapie Erwachsener sind:

- Hirnleistungsdiagnostik
- audiologische Diagnostik
- neurologische Untersuchungen
- Sprachanalyse
- Aachener Aphasietest (AAT)

Die Entscheidung, welche dieser diagnostischen Maßnahmen angewendet wird, obliegt dem Verordnenden und ist immer an die individuelle Symptomatik der Patient*innen anzupassen.

Als therapeutische Maßnahme ist im Fall des Vorschulkindes (Fallbeispiel 1) eine Verordnung mit der Diagnosegruppe SP1 (Störungen der Sprache vor Abschluss der Sprachentwicklung) und 10 Einheiten „Sprechtherapie 45 Minuten“ je Verordnung zweckmäßig.

Bei der Schlaganfallpatientin (Fallbeispiel 2) fällt die Auswahl auf die Diagnosegruppe SP5 (Aphasien und Dysphasien) und 20 Einheiten „Sprachtherapie 45 Minuten“ je Verordnung.

Bitte beachten: Die HeilM-RL schreibt bei der Diagnosegruppe SP2 (Störungen der auditiven Wahrnehmung) diagnostische Maßnahmen zwingend vor. Hier sind Heilmittel nur aufgrund einer neuropsychologischen Untersuchung und zentralen Hördiagnostik verordnungsfähig.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass **physiologische Sprechunflüssigkeiten** (= kindliches Stottern, das häufig im Alter von 2–5 Jahren auftritt) **keine Indikation** für eine Sprechtherapie darstellen (siehe Diagnosegruppe RE1).

Fazit

Für eine zielgerichtete ärztliche Diagnostik, die gemäß HeilM-RL vor und/oder während einer logopädischen Behandlung durchzuführen ist, existieren zahlreiche, in der HeilM-RL abgebildete Maßnahmen. Die Diagnostik kann im Verordnungsprozess dazu beitragen,

- die eigene Diagnose abzusichern,
- die tatsächliche Notwendigkeit eines Heilmittels zu ermitteln und damit die Entscheidungsfindung für die Verordnung geeigneter Therapiemaßnahmen positiv zu unterstützen,
- die von den Therapeut*innen zu erbringende Leistung spezifischer festzulegen und
- schnellere Therapieerfolge zu erzielen.

Literatur

Gemeinsamer Bundesausschuss: Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL) in der Fassung vom 19. Mai 2011 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 96 (S. 2247) vom 30. Juni 2011 in Kraft getreten am 1. Juli 2011 zuletzt geändert am 21. Oktober 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 21.01.2022 B1) in Kraft getreten am 22. Januar 2022. <https://www.g-ba.de/richtlinien/12/> (Zugriff am 09.03.2022)

§ Änderungen im Sprechstundenbedarf

Hier stellen wir Ihnen Änderungen und Ergänzungen der Anlage 1 (Positivliste) der Sprechstundenbedarfsvereinbarung zur Verfügung. Folgende Ergänzungen traten zum 1. Januar 2022

in Kraft. Änderungen bezüglich Verordnungseinschränkungen treten erst mit Bekanntgabe der Änderungen in Kraft.

Indikationsgruppe	Wirkstoffe	Darreichungsform	Anmerkung
Gynäkologika	Gemeprost	vaginal	außer Handel; im Einzelfall Off-Label-Anwendung von Misoprostol; cave: Patientenaufklärung!

Für den Sprechstundenbedarf kann Cytotec (Misoprostol) als Einzelimport im Einzelfall bezogen werden. Es gilt weiterhin die Anmerkung der Anlage 1 der SpBV: *im Einzelfall Off-Label-Anwendung von Misoprostol; cave: Patientenaufklärung!*

Wichtig: Die Belieferung des Import-Arzneimittels muss die Apotheke vorher mit einem Kostenvoranschlag für den Import bei der AOK Baden-Württemberg in Lahr genehmigen lassen.

Indikationsgruppe	Anmerkung
Stomapaste	nur für die Akutversorgung der Stomata nur für Urologen und Chirurgen
Urinauffangbeutel	1. zur Uringewinnung bei Kindern 2. bei Erwachsenen nur im Zusammenhang mit der Erstanlage eines Katheters durch den Arzt ausschließlich beim Hausbesuch

→ Die aktuelle Liste der zulässigen Mittel im Sprechstundenbedarf finden Sie auf unserer Homepage: www.kvbawue.de » Praxis » Verordnungen » Sprechstundenbedarf

§ Rezepturen im Sprechstundenbedarf

! richtig verordnen

In der aktuellen Sprechstundenbedarfsvereinbarung (SpBV) ist auch die Verordnungsfähigkeit von Rezepturen geregelt. Hierzu geben wir im Folgenden einige Hinweise. Der Text ist in Abstimmung mit den Landesverbänden der Krankenkassen und dem Medizinischen Dienst Baden-Württemberg entstanden.

Rezepturen mit Wirkstoffen, die in der Anlage 1 der SpBV gelistet sind, sind als Sprechstundenbedarf verordnungsfähig, vorausgesetzt, es stehen keine Fertigarzneimittel zur Verfügung oder die Rezeptur ist nicht mit Mehrkosten verbunden.

Was bedeutet das konkret?

- Wirkstoffe, die als Fertigarzneimittel angeboten werden, sollen auch als Fertigarzneimittel verordnet werden, denn die Anfertigung von Rezepturen ist in den allermeisten Fällen deutlich teurer als ein Fertigarzneimittel. Die Krankenkassen behalten sich vor, diesbezüglich Einzelfallprüfanträge wegen unwirtschaftlicher Verordnungsweise zu stellen.

Tabelle 1: Beispiele für unwirtschaftliche Rezepturen

Produkt	Preis Rezeptur	Preis Fertig-arzneimittel
Isopropanol 70 % (1.000 ml)	ca. 35 Euro	ca. 15 Euro
Wasserstoffperoxid 3 % (500 ml)	ca. 35 Euro	ca. 5 Euro
Ethanol 70 % (500 ml)	ca. 45 Euro	ca. 24 Euro

- Wirkstoffe, für die keine Fertigarzneimittel zur Verfügung stehen, sind in Anlage 1 SpBV mit einem Kreuz in der Spalte „Rezeptur“ gekennzeichnet. Hier ist es möglich, den Wirkstoff als Rezeptur zu verordnen. Häufige Fehlerquelle: Oft werden Wirkstoffkombinationen in Rezepturen verordnet, die nicht explizit als Wirkstoffkombination in der Anlage 1 aufgeführt sind. Die Krankenkassen beanstanden solche Rezepturen und stellen dazu Prüfanträge.

Tabelle 2: Beispiele aus Anlage 1 SpBV für unzulässige und zulässige Wirkstoffkombinationen

Nicht verordnungsfähig	Verordnungsfähig	Verordnungsfähig
Hydrocortison + Clotrimazol	Betamethason + Clotrimazol (nur Dermatologen)	Hydrocortison
Triamcinolon-acetonid	Triamcinolon-acetonid + Zinkoxid	

→ Bei Rezepturen sind immer auch die entsprechenden Facharztgruppeneinschränkungen in den Anmerkungen der Anlage 1 SpBV zu berücksichtigen.



- Sofern in Anlage 1 SpBV Wirkstoffkonzentrationen explizit angegeben sind (wie z. B. „Lidocain 10 % + Tetracain 7 %“), darf von dieser Konzentration nicht abgewichen werden.

Tabelle 3: Rezepturbeispiel

Nicht verordnungsfähig	Verordnungsfähig
Lidocain 23 % Tetracain 7 % Salbengrundlage ad 100 g	Lidocain 10 % Tetracain 7 % Salbengrundlage ad 100 g

→ Hinweise zur Wirtschaftlichkeit von Rezepturen sind auch in der Spalte „Anmerkung“ zum jeweiligen Wirkstoff in der Anlage 1 SpBV zu finden.



→ Weitere Informationen zur Verordnung von Rezepturen können dem Verordnungsforum 31 (Juli 2014) entnommen werden: www.kvbawue.de » Presse » Publikationen » Verordnungsforum.

Die Liste der zulässigen Mittel im Sprechstundenbedarf finden Sie auf www.kvbawue.de » Praxis » Verordnungen » Sprechstundenbedarf

⚠ Achtung Kühlschranksausfall! Impfstoffe im Sprechstundenbedarf

Ein Blick in den Arzneimittelkühlschrank der Praxen zeigt: Im Kühlschrank lagern viele teure Arzneimittel. Gerade Impfstoffe, die über den Sprechstundenbedarf bezogen wurden, können schnell eine Summe im fünfstelligen Euro-Bereich ausmachen. Wer haftet für den Verlust, wenn beispielsweise durch einen Stromausfall oder einen technischen Defekt die Kühlung längere Zeit ausfällt und die Impfstoffe unbrauchbar geworden sind und ersetzt werden müssen?

Impfstoffe, die über den Sprechstundenbedarf bezogen werden und als Vorrat im Kühlschrank lagern, sind bis zur Impfung Eigentum der Krankenkasse. Der Arzt oder die Ärztin ist daher für die sachgemäße Aufbewahrung zuständig und haftet bei einem Kühlschranksausfall für die Schäden am Eigentum der Krankenkassen. Die übliche Berufshaftpflichtversicherung deckt Schäden durch einen Kühlschranksausfall oft nicht oder nicht ausreichend ab.

Daher ist die Empfehlung: Bitte überprüfen Sie Ihren Versicherungsschutz, bezogen auf einen Kühlschrankschadensfall, und fragen Sie bei Ihrer Versicherung nach, wie und wie hoch ein eventueller Schaden versichert ist. Gegebenenfalls müssen Sie hier den Versicherungsschutz nachrüsten.

Ein weiterer wichtiger Hinweis: Beschränken Sie die Menge des gelagerten Impfstoffs. Üblicherweise sollte nicht mehr Impfstoff in der Praxis gelagert werden, als der übliche Quartalsbedarf umfasst (Ausnahme: Grippeimpfstoff). In diesem Zusammenhang ist noch zu beachten, dass die Krankenkassen auch ohne Schadensfall das Recht haben, überhöhte Mengen im Rahmen einer Wirtschaftlichkeitsprüfung zu prüfen.

Sonderfall Grippeimpfstoff

Mit dem TSVG hat der Gesetzgeber eine Deckelung der Apothekenvergütung bei Grippeimpfstoffen eingeführt. Seither erhalten Apotheken einen Euro je Impfstoffdosis, maximal jedoch 75 Euro je Verordnungszelle. Damit diese Kostenbegrenzung greifen kann, verordnen Praxen ihre komplette Vorbestellmenge für eine Grippezeit auf einem Rezept. Auf diese Weise kann es passieren, dass Grippeimpfstoffe in größerem Umfang als der eines Quartalsbedarfs in den Praxen lagern.

➔ Weitere Informationen zur Thermostabilität von Impfstoffen können dem [Verordnungsforum 24 \(Oktober 2012\)](#) entnommen werden: www.kvbawue.de
» Presse » Publikationen » Verordnungsforum » Archiv

Neues auf www.kvbawue.de

Um Sie über die wichtigsten Neuerungen auf unserer Homepage auf dem Laufenden zu halten, geben wir Ihnen hier einen aktuellen Überblick. Auf der Homepage finden Sie auch tagesaktuell die neuesten Nachrichten über Verordnungen und Vereinbarungen (siehe www.kvbawue.de » Praxis » Aktuelles).

Nachrichten

25. März 2022

Heilmittelkatalog ergänzt: Wärme- und Kältetherapie in der Ergotherapie bei drei weiteren Diagnosegruppen verordnungsfähig

Ab 1. April 2022 wurden bei der Ergotherapie thermische Anwendungen (= Wärme- oder Kältetherapie) bei drei Diagnosegruppen als ergänzende Heilmittel in den Heilmittelkatalog aufgenommen.

Zusätzlich zu einer motorisch-funktionellen oder sensomotorisch-perzeptiven Behandlung können Sie bei folgenden Diagnosegruppen eine Wärme- oder Kältetherapie als ergänzendes Heilmittel verordnen:

- SB3: System- und Autoimmunerkrankungen, z. B. Sklerodermie oder Muskeldystrophie
- EN2: ZNS-Erkrankungen (Rückenmark) / Neuromuskuläre Erkrankungen, z. B. Querschnittssyndrome oder Multiple Sklerose
- EN3: Periphere Nervenläsionen / Muskelerkrankungen, z. B. Plexusparesen oder Polyneuropathien

Mit dem Inkrafttreten dieser Änderung wird die Heilmittel-Verordnungssoftware im Praxisverwaltungssystem bei diesen drei Diagnosegruppen um die thermischen Anwendungen ergänzt werden.

17. März 2022

Retrospektive Erhöhung der Heilmittel-Richtwerte 2022

Im Dezember 2021 hat die Schiedsstelle neue Preise sowie einen Rahmenvertrag für die Ergotherapie festgesetzt. Durch diesen Schiedsspruch sind die kürzlich vereinbarten Heilmittel-Richtwerte für das Jahr 2022 nicht mehr aktuell und bedürfen einer Anpassung.

Diese neuen höheren Richtwerte gelten rückwirkend für alle Verordnungen ab dem 1. Januar 2022 und werden im Falle einer Wirtschaftlichkeitsprüfung für das gesamte Jahr 2022 herangezogen.

➔ Weitere Informationen zu den Heilmittel-Richtwerten finden Sie hier: www.kvbawue.de » Praxis » Verordnungen » Heilmittel » Richtwerte

10. März 2022

Verordnung Häusliche Krankenpflege (HKP) – Neue Empfehlungen bei der Katheterversorgung

Patient*innen haben einen Tag mehr Zeit, eine Verordnung für häusliche Krankenpflege bei ihrer Krankenkasse zur Genehmigung vorzulegen. Bisher musste die ärztliche Verordnung innerhalb von drei Tagen bei der Krankenkasse sein, seit Dezember 2021 sind es vier Arbeitstage. Der Beschluss trat am 24. Dezember 2021 in Kraft und findet sich in der Richtlinie über die Verordnung von häuslicher Krankenpflege. Das heißt: Wenn Sie ein Rezept ausstellen und dieses spätestens am vierten Arbeitstag danach bei der Krankenkasse vorliegt, übernimmt diese die Kosten für verordnete Leistungen der häuslichen Krankenpflege, bis sie abschließend über die Genehmigung entschieden hat. Für Vertragsärzt*innen ändert sich durch die Regelung nichts. Sie stellen die Verordnung wie gewohnt auf Muster 12 aus.

Abklemmen des Dauerkatheterschlauchs nicht mehr empfohlen

Im gleichen Beschluss hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Abklemmen des Dauerkatheterschlauchs zur Steigerung der Blasenkapazität als Leistung der häuslichen Krankenpflege gestrichen. Hintergrund ist die geänderte wissenschaftliche Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI), wonach ein Blasentraining vor Entfernung eines Katheters unnötig ist. Die Leistungsbeschreibungen in den Nummern 2 (Ausscheidungen) und 22 (Versorgung eines suprapubischen Katheters) wurden entsprechend angepasst.

2. März 2022

Neue Lenalidomid-Generika führen zu Neuerungen beim T-Rezept: Packungsbeilage wird künftig in der Apotheke mitgegeben

Seit März 2022 sind verschiedene Lenalidomid-Generika verfügbar. Für Verordnungen auf dem T-Rezept ergeben sich damit einige Änderungen. Bislang galt, dass Ärzt*innen bereits beim Verschreiben eines Arzneimittels auf einem T-Rezept den Patient*innen die Packungsbeilage mitgeben mussten. Da Ärzt*innen bei der Verfügbarkeit mehrerer wirkstoff- und indikationsgleicher Fertigarzneimittel aber nicht wissen, welches Präparat in der Apotheke zur Abgabe ausgewählt werden wird, wurde diese Verpflichtung aufgehoben. Die Pflicht, dies auf dem T-Rezept zu dokumentieren, entfällt ebenfalls (zweites Pflichtfeld auf dem T-Rezept).

Die Patient*innen erhalten die entsprechende Packungsbeilage künftig in der Apotheke, wenn sie das Medikament mit Arzneimittelpackung dort abholen.

Aufgrund dieser Änderungen wird der T-Rezept-Vordruck angepasst werden. Sollten Sie noch alte T-Rezept-Vordrucke haben, dürfen Sie diese aufbrauchen. Was Sie jedoch beachten müssen: Streichen Sie den Passus „... sowie die aktuelle Gebrauchsinformation des entsprechenden Fertigarzneimittels ...“ im zweiten Pflichtfeld handschriftlich durch, so wie in der Abbildung dargestellt.

Hintergrund Patentablauf Lenalidomid

Nach Patent-Ablauf von Lenalidomid stehen seit März 2022 verschiedene Lenalidomid-Generika zur Verfügung. Der Wirkstoff Lenalidomid ist für folgende Indikationen zugelassen: Multiples Myelom, myelodysplastische Syndrome, Mantelzell-Lymphom, follikuläres Lymphom.

Auch bei Verordnungen auf dem T-Rezept sind Apotheken zum Austausch verpflichtet, sofern das Aut-ident-Feld nicht markiert ist. Die angepassten Regelungen gelten auch für die beiden anderen T-Rezept-pflichtigen Wirkstoffe Pomalidomid und Thalidomid.

Für teratogene Arzneimittel sind pharmazeutische Unternehmen verpflichtet, Schulungsmaterialien für Patient*innen zur Verfügung zu stellen. Ärzt*innen, die diese Medikamente verordnen, müssen die Schulungsunterlagen weiterhin an die Patient*innen weitergeben.

1. März 2022

Sonderregelung zu Grippeimpfstoff und zur Masernimpfung bis 2023 verlängert

In der Grippeimpfsaison 2022/2023 haben Sie weiterhin die Wahl, Ihre über 60-jährigen Patient*innen entweder mit einem hochdosierten oder einem normaldosierten Grippeimpfstoff zu impfen.

Wie im vergangenen Jahr hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) kurzfristig auf mögliche Lieferengpässe beim einzigen Hochdosis-Impfstoff Efluelda[®] reagiert und seine bereits bestehende Rechtsverordnung zum Anspruch auf Schutzimpfungen gegen Influenza und Masern bis zum 31. März 2023 verlängert. Diese Sonderregelung ermöglicht es, Versicherte ab 60 Jahren auch in der Saison 2022/2023 zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit einem normaldosierten Grippeimpfstoff zu versorgen, obwohl die Ständige Impfkommission (STIKO) bei der Altersgruppe ab 60 Jahre ausschließlich den Hochdosis-Impfstoff empfiehlt.

Die Verordnung des deutlich teureren Influenza-Hochdosis-Impfstoffs Efluelda® gilt unabhängig davon weiterhin als wirtschaftlich.

Das Wichtigste zur Vorbestellung nochmals im Überblick:

Alter	Impfstoff	Vorbestellquote	Bezugs- weg
< 60 Jahre	Normaldosierter Impfstoff	115 % Grippeimpfungen 2020/2021 < 60 Jahre	SSB
≥ 60 Jahre	Efluelda® (Hochdosis- Impfstoff) oder normaldosierter Impfstoff	115 % Grippeimpfungen 2020/2021 ≥ 60 Jahre	SSB

Über die Vergleichspreise der normaldosierten Grippeimpfstoffe haben wir Sie bereits informiert.

Masernimpfung

Mit der Verlängerung dieser Verordnung wird auch die Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung für die zweite Masernimpfung für bestimmte Personengruppen weiterhin gewährleistet.

Nach der Schutzimpfungs-Richtlinie haben Personen ohne zweimalige Masernimpfung, die nach 1970 geboren wurden und keine berufliche Indikation haben, Anspruch auf nur eine Impfdosis. Der Leistungsumfang entspricht hierbei der Empfehlung der STIKO. Das Masernschutzgesetz fordert jedoch für bestimmte Personengruppen über die STIKO-Empfehlung hinaus zwei Impfungen zum Nachweis einer bestehenden Masernimmunität. Durch die Verlängerung der Regelung können nun folgende Personen mit Nachweispflicht zulasten der gesetzlichen Krankenkassen geimpft werden, wenn sie nach dem 31. Dezember 1970 geboren wurden, das 18. Lebensjahr vollendet haben und

- in einer Einrichtung zur gemeinschaftlichen Unterbringung von Asylbewerber*innen, vollziehbar Ausreisepflichtigen, Flüchtlingen und Spätaussiedlern leben oder
- Schüler*innen und Auszubildende sind, die in Gemeinschaftseinrichtungen betreut werden.

Die Impfung gegen Masern soll mit einem Kombinationsimpfstoff durchgeführt werden.

➔ Weitere Informationen zu Schutzimpfungen finden Sie hier: www.kvbawue.de » Praxis » Verordnungen » Impfungen

8. Februar 2022

Lipidsenker Inclisiran nur noch in Ausnahmefällen verordnungsfähig

Das Reservemedikament Inclisiran (Leqvio®) ist bis auf wenige Ausnahmen nicht zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig. Inclisiran darf nicht verordnet werden, wenn dadurch Mehrkosten im Vergleich zur Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Cholesterinresorptionshemmer und Anionenaustauscher) entstehen. Dies legt eine Verordnungseinschränkung nach Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), Nr. 35c, gültig seit 18. Januar 2022, fest – ähnlich wie Nr. 35b bei Alirocumab (Praluent®) und Nr. 35a bei Evolocumab (Repatha®).

Neu ist außerdem: Fibrate gelten künftig weder für Inclisiran noch für Alirocumab oder Evolocumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Ausnahmen von der Verordnungseinschränkung gelten für:

- Patient*innen mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie,
- Patient*innen mit gemischter Dyslipidämie.

Verordnungsvoraussetzung bei diesen Patient*innen ist ein therapierefraktärer Verlauf mit Indikation zur LDL-Apherese trotz einer über einen Zeitraum von zwölf Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation).

Es kommen nur Patient*innen infrage mit:

- gesicherter vaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankheit, cerebrovaskuläre Manifestation, periphere arterielle Verschlusskrankheit),

- weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Diabetes mellitus, glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min) sowie
- gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Inclisiran muss durch Fachärzt*innen mit folgenden Fachgruppen- bzw. Schwerpunktbezeichnungen erfolgen:

- Innere Medizin und Kardiologie
- Innere Medizin und Nephrologie
- Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie
- Innere Medizin und Angiologie
- Fachärzt*innen, die in Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätig sind.

Inclisiran bewirkt als silencing RNA eine Inhibition von PCSK 9 und entfaltet damit eine vergleichbare Wirkung wie die PCSK-9-Inhibitoren.

Neuerungen und wichtige Hinweise zu Cannabisverordnungen – Merkblatt aktualisiert

Wir haben unser Cannabismerkblatt „Informationen zur Verordnung“ aktualisiert. Insbesondere ist jetzt dargestellt, in welchen Konstellationen ein erneuter Genehmigungsantrag erforderlich ist. Wichtig: Trotz vorliegender Genehmigung der Krankenkasse kann eine Prüfung bezüglich Darreichungsform, Dosierung und Menge sowie der wirtschaftlichen Auswahl von Cannabisprodukten stattfinden.

Außerdem wurde ins Merkblatt die Information eingefügt, dass seit 1. Juli 2021 Cannabisblüten aus staatlich kontrolliertem deutschen Anbau erhältlich sind.

Die Begleiterhebung hat zum 31. März 2022 geendet, sodass vor Beginn einer Therapie nicht mehr das Informationsblatt zur Begleiterhebung an den Patienten ausgehändigt werden muss.

Der Vollständigkeit halber weisen wir darauf hin, dass die Krankenkassen regelhaft Einzelfallprüfanträge stellen, wenn Cannabis ohne vorherige Genehmigung verordnet wird.

➔ Informationen zur Cannabisverordnung, z. B. eine aktuelle Patientenkostenübersicht, finden Sie auf unserer Homepage: www.kvbawue.de » Praxis » Verordnungen » Arzneimittel

In eigener Sache

Erratum – Hepatitis-B-Screening

Richtigstellung zum Artikel „Gar nicht so einfach: Hepatitis-Impfungen“ aus dem Verordnungsforum 60 (Februar 2022, Seite 25–29)

Wir berichteten im genannten Artikel, dass der Nachweis einer durchgemachten Hepatitis-B-Infektion im Rahmen des Hepatitis-B-Screenings durch die Bestimmung des HBs-Antigens erfolge, und bezogen uns dabei auf die „durchgemachte akute“ Hepatitis-B-Infektion.

Die tatsächlich abgedruckte Formulierung der „durchgemachten Infektion“ war missverständlich, da hierunter im medizinischen Sprachgebrauch die ausgeheilte Infektion verstanden wird. Diese würde man nicht durch die Bestimmung des HBs-Antigens, sondern der Anti-HBs- und Anti-HBc-Antikörper nachweisen.

Unsere aufmerksamen Leser, Dr. med. Peter Napiwotzky, hausärztlicher Internist aus Mühlacker, und PD Dr. med. Matthias Orth, Laborarzt aus Stuttgart, haben uns dankenswerterweise auf diese Ungenauigkeit hingewiesen.

In der Onlineversion des Verordnungsforums (www.kvbawue.de » Presse » Publikationen » Verordnungsforum) haben wir daher „durchgemachten“ durch „chronischen“ ersetzt.

Wir bitten, das Versehen zu entschuldigen.

Glossar der Abkürzungen

5-FU	5-Fluorouracil
5-HT	5-Hydroxytryptamin
AAT	Aachener Aphasietest
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ALL	akute lymphatische Leukämie
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
Anti-HBc	Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core-Antigen
Anti-HBs	Antikörper gegen das Hepatitis-B-Surface-Antigen
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAnz	Bundesanzeiger
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMJ	British Medical Journal
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CPIC	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
CYP2B6	Cytochrom P450 2B6
CYP2C19	Cytochrom P450 2C19
CYP2C9	Cytochrom P450 2C9
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
CYP3A5	Cytochrom P450 3A5
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (Enzym)
DPYD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (codierendes Gen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EM	extensive metabolizer (normaler Metabolisierer)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKO	Gendiagnostik-Kommission
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBs-Antigen	Hepatitis-B-Surface-Antigen
HeilM-RL	Heilmittel-Richtlinie

HKP	häusliche Krankenpflege
Hrsg.	Herausgeber
i.v.	intravenös
IM	intermediate metabolizer (intermediärer Metabolisierer)
LDL	low-density lipoprotein
MCP	Metoclopramid
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
NK	Neurokinin
NUDT15	Nudix-Hydrolase 15
PCSK 9	Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin Typ 9
PD	Privatdozent
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PGx	Pharmakogenomik
PM	poor metabolizer (defizienter Metabolisierer)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
SLC	solute carrier
SpBV	Sprechstundenbedarfsvereinbarung
SSB	Sprechstundenbedarf
SSSST	Stimm-, Sprech-, Sprach- und Schlucktherapie
STIKO	Ständige Impfkommission
TPMT	Thiopurin-S-Methyltransferase
TSVG	Terminservice- und Versorgungsgesetz
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
UM	ultrarapid metabolizer (ultraschneller Metabolisierer)
ZNS	zentrales Nervensystem

Verordnungsmanagement
Ihre Ansprechpartner in der KVBW

Fragen zu Einzelverordnungen verordnungsbearbeitung@kvbawue.de

Arzneimittel **0711 7875-3663**

Dr. med. Richard Fux,
Dr. rer. biol. hum. Friederike Laidig,
Dr. rer. nat. Franziska Leipoldt,
Laura Munninghoff, Susanne Schroh,
Claudia Speier, Marco Steimle,
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp

Impfungen **0711 7875-3690**

Marion Böhm, Kristina Frey, Beate Klaiber,
Martina Mildenberger, Martina Rahner,
Diana Riedel, Berfin Sagir, Ute Seene

Heil- und Hilfsmittel, Sonstiges **0711 7875-3669**

Marion Böhm, Kristina Frey, Beate Klaiber,
Martina Mildenberger, Martina Rahner,
Diana Riedel, Berfin Sagir, Ute Seene,

Fragen zum Sprechstundenbedarf sprechstundenbedarf@kvbawue.de

0711 7875-3660

Giulia Barassi, Stephanie Brosch,
Andrea Damm, Bettina Kemmler,
Ulrike Meinzer-Haisch, Simone Schanz,
Heidrun Single, Brigitte Weiss

Betreuung Prüfverfahren pruefverfahren@kvbawue.de

0711 7875-3630

Kerstin Doncev, Aikje Lichtenberger,
Loredana Panai, Tobias Vetter

Fragen zu Verordnungsstatistiken **0711 7875-3114**

Katrin Oswald

Impressum

Verordnungsforum 61
Mai 2022

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

Kontakt verordnungsforum@kvbawue.de

Redaktion Dr. med. Norbert Metke (verantwortlich),
Kristina Frey, Dr. med. Richard Fux, Thomas Göckler,
Dr. med. Antje Herold,
Dr. med. Dirk Kölblin, Rebecca Larosa,
Swantje Middendorff, Karen Schmidt, Susanne Schroh,
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp, Dr. med. Michael Viapiano

Autor*innen KVBW Dr. med. Richard Fux, Ulrike Meinzer-Haisch,
Susanne Schroh, Dr. rer. nat. Reinhild Trapp

Autor extern Julian Brock, AOK Baden-Württemberg

Erscheinungstermin Mai 2022

Gestaltung und Realisation Tanja Peters

Auflage 22.000

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

KVBW

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