

**Robert-Koch-Platz 4
10115 Berlin
Telefon 030-27909-0
www.bpi.de**

Telefon: 030/27 909 112
Telefax: 030/27 909 361
E-Mail: Positivliste@bpi.de
Zeichen: DrSr/tp
Datum: 14. Mai 2003

**Vorläufige Stellungnahme
des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.
zum**

**(13) Ausschuss für Gesundheit
und Soziale Sicherung
Ausschussdrucksache
0191
vom 16.05.03
15. Wahlperiode**

**Gesetzentwurf
der Fraktionen SPD und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN**

**Entwurf eines Gesetzes über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der
vertragsärztlichen Versorgung**

BT-Drs. 15/800

A. Grundsätzliche Stellungnahme

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, BPI e. V. vertritt mehrheitlich die standortgebundenen, pharmazeutischen Unternehmen mit insgesamt mehr als 73.000 Beschäftigten.

Der BPI begrüßt grundsätzlich das Ziel der Regierungsfractionen, die Finanzgrundlagen der gesetzlichen Kranken- und Rentenversicherung zu stärken, das Beitragsniveau zu stabilisieren und insbesondere im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung finanziellen Spielraum für notwendige strukturelle Reformmaßnahmen zu schaffen.

Aus den nachfolgenden Gründen fordert der BPI den Gesetzgeber auf, von dem geplanten Gesetz über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Verordnung Abstand zu nehmen und fordert die Bundesregierung auf, auf das Arzneimittel-Positivlisten-Gesetz zu verzichten und zügig und gewissenhaft eine große Reform anzugehen, die mehr Wettbewerb ermöglicht.

1. Das Positivlistengesetz ist mittelstandsfeindlich

Dies darf jedoch nicht der wirtschaftspolitischen Zielsetzung, die auch im Koalitionsvertrag vom 16. Oktober 2002 festgehalten ist, widersprechen: „die Investitionskraft und Leistungsfähigkeit unserer Volkswirtschaft ist durch den Abbau von Wachstumshemmnissen nachhaltig zu stärken, um Arbeitsplätze zu schaffen und Beschäftigung zu sichern“. Weiterhin darf durch die vorgesehenen Gesetzesregelungen nicht die Basis der Mittelstandsinitiative der Bundesregierung unterlaufen werden, die laut Koalitionsvertrag richtigerweise lautet: „Unser Land braucht mehr Unternehmerinnen und Unternehmer. In der Wissensgesellschaft von morgen sind mehr denn je Menschen gefragt, die den Mut haben, eigene unternehmerische Ideen zu verwirklichen, Verantwortung zu übernehmen und Arbeitsplätze zu schaffen.“

Diese Zielsetzung der Bundesregierung hat in der Vergangenheit gerade die Pharmaindustrie erfüllt und einen Wachstumsmarkt geschaffen, der Arbeitsplätze schafft, sichert und unternehmerische Ideen zukunftsgewandt umsetzt. Nunmehr wird diese Entwicklung, auch durch den vorgelegten Gesetzentwurf, aufgehoben und rückgängig gemacht.

Dabei wird durch den vorgelegten Referentenentwurf eines Gesetzes über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung billigend in Kauf genommen, dass gerade mittelständische Pharmaunternehmen in ihrer Existenz konkret bedroht sind und Arbeitsplätze in erheblichem Umfang vernichtet werden.

Der Zielsetzung des Gesetzentwurfes - einer dauerhaften Verbesserung der Qualität und Wirtschaftlichkeit bei der Verordnung von Arzneimitteln - stehen der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und seine Mitgliedsunternehmen aufgeschlossen gegenüber. Die Firmen haben zum weiteren Beleg Wirksamkeit ihrer Arzneimittel in den letzten Jahren neue klinische Prüfungen durchgeführt und dies im Rahmen der Nachzulassung vorgelegt. Es besteht bereits eine hohe Regulierungsdichte hinsichtlich der GKV-Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln. Die gegenwärtige Rechtsgrundlage im SGB V bietet außerdem bereits jetzt die Möglichkeit z. B. die Negativliste zu ergänzen oder die Liste der geringfügigen Gesundheitsstörungen zu erweitern (Ausschluss der Erstattung sollte im Sinne des Gleichheitsgrundsatzes an der Indikation und nicht am Arzneimittel ansetzen). Die Entscheidung über die Positivliste darf nicht isoliert erfolgen, sondern kann nur unter Einbeziehung der zukünftigen Regelungen des GMG erfolgen, in dem weitere Kontroll- und Maßregelungsinstrumentarien im Arzneimittelsektor vorgesehen sind. Mit dem in Deutschland bestehenden Instrumentarium, der Zulassung einerseits und einer erweiterten Negativliste andererseits, kann eine Qualitätsverbesserung in der Arzneimittelversorgung erreicht werden. Durch das Positivlistengesetz werden jedoch vergleichende Kosten-Nutzen-Bewertungen ohne ausreichend bestimmbar und gerichtlich nachprüfbar gesetzliche Regelungen durch exakte Kriterien vorweggenommen.

Weiterhin werden neu zugelassene Arzneimittel diskriminiert; dies findet seinen Niederschlag auch in den neuerlich verschärften Regelungen zur Erstattungsfähigkeit dieser Präparate. Bisher war vorgesehen, dass neu zugelassene Arzneimittel bis zu einer endgültigen Entscheidung über ihre

Aufnahme in die Positivliste vorläufig verordnungsfähig sind, selbstverständlich so lange, bis die Entscheidung über ihre Aufnahme in die Positivliste abschließend getroffen wurde. Nunmehr soll die vorläufige Verordnungsfähigkeit automatisch nach 9 Monaten enden, auch wenn eine abschließende Sachentscheidung durch eine Änderung der Rechtsverordnung noch nicht getroffen worden ist. Diese Regelung ist aus Sicht der betroffenen pharmazeutischen Unternehmen als unzumutbar abzulehnen, weil für den Erlass einer Rechtsverordnung und das Zustimmungsverfahren im Bundesrat diese Frist nicht in allen Fällen ausreichend sein dürfte.

Kaum ein Pharma-Unternehmen, insbesondere kein mittelständisches, kann es riskieren, ein Arzneimittel nur auf der Basis einer auf 9 Monate begrenzten Verordnungsfähigkeit auf den Markt zu bringen.

Dementsprechend stehen dann den Patienten innovative Arzneimittel - trotz Zulassung - nicht zur Verfügung. Daher muss die erst mit dem Gesetzentwurf vom 01.04.2003 eingefügte zeitliche Befristung der vorläufigen Verordnungsfähigkeit ersatzlos gestrichen werden.

Insgesamt hat der BPI folgende grundsätzlichen Einschätzungen der Positivliste herausgearbeitet:

- Die Positivliste erhöht das unternehmerische Risiko der Arzneimittelentwicklung insbesondere für mittelständische Unternehmen, die weiterhin Forschung und Produktion in Deutschland betreiben und auf den deutschen Absatzmarkt in besonderem Maße angewiesen sind.
- Einer Umfrage unter BPI Mitgliedsunternehmen zufolge, werden Umsatzeinbußen in Folge der Positivliste von durchschnittlich 25% erwartet.
- Wenn die bisherigen Kriterien der Arzneimittelzulassung, d.h. Wirksamkeit, Sicherheit, und Qualität nicht ausreichen, um erstattungsfähige Arzneimittel auf den Markt zu bringen, wird die Forschungstätigkeit dieser Unternehmen insgesamt abnehmen. Die wirtschaftliche Entwicklung des Pharma Mittelstandes insgesamt wird nachhaltig beeinträchtigt.

- Bis zu 20% der Arbeitsplätze bei den BPI-Mitgliedsunternehmen sind gefährdet. Nach heutigem Stand sind dies bis zu 15.000 Stellen.
- Insbesondere kleinere Unternehmen der pharmazeutischen Industrie sind in ihrer Existenz bedroht. Denn sie sind nicht so stark diversifiziert und können Verluste in einzelnen Produktgruppen nicht so leicht in anderen Bereichen ihres Produktportfolios kompensieren.
- Die wirtschaftliche Beeinträchtigung insbesondere des Pharma-Mittelstandes wird auch Konsequenzen für den Wettbewerb im Pharma-Markt und das Preisniveau insgesamt haben. Die Abhängigkeit von den Global Playern der Branche wird zunehmen und es werden weniger kostengünstige, bewährte Arzneimittel dem Patienten zur Verfügung stehen.
- Der Anteil der Arzneimittel aus deutscher Produktion nimmt seit Jahren kontinuierlich ab und die Positivliste wird diesen Trend verstärken.

2. Die Positivliste belastet die GKV mit Mehrkosten

Mit der Positivliste wird der Gesetzlichen Krankenversicherung ein Bärendienst erwiesen. Sie wird ihre Arzneimittelausgaben nicht verringern können, sondern sie werden steigen. Die Bundesregierung nennt in dem vorliegenden Gesetzentwurf zwar Einsparungen durch die Positivliste für die GKV in Höhe von 800 Millionen Euro jährlich. Wenn aber bewährte und kostengünstige Arzneimittel nicht mehr verordnet werden dürfen, werden die Ärzte vermehrt neue und teurere Arzneimittel verschreiben.

- Durch diesen Substitutionseffekt entstehen der GKV nach einer Analyse von IMS Health Mehrausgaben in Höhe von 900 Millionen Euro.
- Am Beispiel der Fibrate (lipidsenkende Mittel zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen) ist der Substitutionseffekt errechnet worden: Mit Gemfibrocil wurde nur einer von insgesamt fünf Vertretern der Fibrate in die Vorschlagsliste

aufgenommen. Gemfibrocil hat derzeit nur einen Marktanteil von etwa drei Prozent. Es ist zu erwarten, dass die Ärzte in Zukunft anstelle des Gemfibrocil eher eine andere Wirkstoffgruppe verschreiben, und zwar Statine. Die Statine sind allerdings deutlich teurer. Es würden sich Mehrausgaben der GKV von etwa 79 Millionen Euro pro Jahr allein in dieser einen Produktgruppe ergeben.

3. Das Positivlistengesetz verschlechtert die Patientenversorgung

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie ist der festen Überzeugung, daß ein Ausschluß zugelassener Arzneimittel von der Erstattungsfähigkeit durch die gesetzliche Krankenversicherung – und nur darum geht es bei der Erstellung einer „Positivliste“ – zu einer Verschlechterung der Qualität und zu Lücken in der notwendigen Patientenversorgung führen wird. Auf die Vielzahl der Beispiele in der medizinischen Bewertung wird verwiesen.

Der BPI sieht hierin eine unverantwortliche Einschränkung der notwendigen und auch möglichen Qualität der Patientenversorgung und lehnt den für die Liste absehbaren Trend, die Entscheidung eines Arztes für eine patientenindividuelle Therapie einzugrenzen, weiterhin ab.

Es ist gerade als ausgesprochen positiv anzusehen, daß infolge der langjährigen und oft mit hohem Aufwand betriebenen Forschung, Entwicklung und Weiterentwicklung von Möglichkeiten der medikamentösen Therapie schon heute ein Arzneimittelspektrum zur Verfügung gestellt werden kann, das dem Arzt eine sehr zielgenaue, auf den individuellen Gesundheitsstatus des Patienten zugeschnittene, qualitativ hochwertige und möglichst nebenwirkungsarme Behandlung ermöglicht. Daß dem Arzt jetzt Therapieoptionen bei der Behandlung GKV-versicherter Patienten aus der Hand genommen werden sollen, ist nicht zu rechtfertigen. Die Möglichkeit, in besonders zu begründenden Ausnahmen von den Vorgaben einer Positivliste abzuweichen, wiegen die o.g. Beschränkungen ärztlichen Handels nicht auf.

Eine Positivliste ist nicht nur medizinisch bedenklich, sie löst auch absehbar kostenträchtige Substitutionseffekte aus. Die „Strukturkomponente“ wird dynamisiert.

Bereits bei Vorlage einer „Positivliste“ im Jahre 1995 konnte durch eine vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie beauftragte, von IMS Health durchgeführte Studie zu den Fragen von

Substitutionseffekten und Patientenbetroffenheit nachgewiesen werden, daß – bei konservativer Einschätzung zu erwartender Substitutionseffekte – die Ausgaben zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordneter Arzneimittel um rund 11,2 Prozent ansteigen würden.

Neben Behandlungsdefiziten und zunehmender Substitution droht aber auch die 100%ige-„Zuzahlung“ ohne Härtefallregelung, die letztlich die Möglichkeit der individuellen Therapie in direkter Abhängigkeit zur Zahlungsfähigkeit des Patienten setzt.

Bereits im Verfahren einer „Positivliste“ im Jahre 1995 konnte der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie außerdem nachweisen, daß Verordnungsausschlüsse vor allem besonders junge und besonders alte, oft multimorbide Patienten getroffen hätten, deren soziale Situation eine 100%ige-„Zuzahlung“ nicht erlaubt.

Der Ausschluss zugelassener Arzneimittel aus der Erstattungsfähigkeit der GKV beinhaltet somit auch eine zutiefst unsoziale Komponente, die der BPI nachdrücklich ablehnt. Wir erlauben uns daran zu erinnern, daß aus diesen und weiteren Gründen schon 1995 auf die Einführung einer sogenannten „Positivliste“ verzichtet wurde.

Der BPI hält es weiterhin ordnungspolitisch für verfehlt, über eine sogenannte Positivliste Qualität und ggf. Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelverordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung steuern zu wollen. Mit einer sog. „vorsorgungsadäquaten“ Positivliste werden auch keine wirtschaftlichen Einsparungen zu erzielen sein.

Insgesamt ist es eine Fehlannahme, dass mit einer Liste, wie auch immer formuliert, die Qualität der Arzneimitteltherapie verbessert werden könnte. Insgesamt ist nicht das Arzneimittelangebot das Problem, sondern der Umgang mit Arzneimitteln. Hier ist also vor allem die Verordnungs- und Anwendungsqualität zu verbessern.

Grundlage hierfür könnten Arzneimittel- (Anwendungs-) Richtlinien sein. Diese haben den Vorteil, dass sie von der Erkrankung bzw. dem Patienten und nicht von dem Arzneimittel ausgehen. Dies ist auch Grundlage der Evidenz-basierten Medizin.

Insbesondere verweist der BPI auf die amtliche Begründung in BT-Drs. 13/2264 vom 04. September 1995, wonach eine Positivliste therapeutische Lücken, Substitution und Verteuerung zur Folge hat, sowie mit der erforderlichen rechtlichen Präzision nicht regelbar ist. Dies beweist auch der nunmehr vorgelegte Referentenentwurf. (s. auch Finkelnburg „Gutachten zur Positivliste I und II“, PharmaRecht, 1995, S. 84 ff. bzw. PharmInd., 2001, Heft 2).

Die im Entwurf vorliegende Positivliste schließt eine Vielzahl von Arzneimitteln oder auch ganze Indikationsbereiche aus der Verordnungsfähigkeit im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherungen aus. Beispielhaft sollen hier folgende Indikationen bzw. Stoffe genannt werden:

1. Chronische Entzündung der Bronchien:

Patienten, die an einer chronischen Entzündung der Bronchien leiden, würden die dafür benötigten Arzneimittel in Zukunft nicht mehr über die Krankenkasse erhalten. Die Folge wäre eine unzureichende Behandlung mit Verschlechterung der Erkrankung durch z. B. bakterielle Infektionen, die dann wiederum mit Antibiotika therapiert werden müssten. Gleichzeitig ist dies mit zusätzlichen Schmerzen, Fieber und Krankheitstagen für den Patienten verbunden.

Besonders kritisch ist der Ausschluss dieser Arzneimittel für Patienten mit Mukoviszidose mit krankhaft vermehrter Schleimbildung der Atemwege, die dringend Arzneimittel benötigen, um den Schleim im Atemwegssystem zu lockern und das Gewebe vor starken Entzündungen zu schützen. Die Mukoviszidose führte früher bereits im Kindesalter zum Tod. Der konsequente Einsatz aller therapeutischen Möglichkeiten hat die Lebenserwartung deutlich verlängert.

Nun sollen wichtige Arzneimittel für diese Patientengruppe nicht mehr zur Verfügung stehen. Dies sind die sogenannten Sekrettherapeutika, z. B. Ambroxol, Bromhexin, und Acetylcystein.

2. Arzneimittel bei Osteoporose

Es wird davon ausgegangen, dass vier bis sechs Millionen Patienten, davon 80% Frauen in Deutschland an Osteoporose leiden. Die Zahl der Osteoporose-bedingten Krankenhausfälle pro Jahr betrug 1994 ca. 196.000 bei Frauen und 48.000 bei Männern. Besonders häufig sind dabei Oberschenkelhalsbrüche zu beobachten. Auf Grund der Zunahme der Lebenserwartung und des Anteils alter Menschen in der Bevölkerung wird sich die Häufigkeit der Osteoporose und Osteoporose-bedingter Knochenbrüche in Zukunft weiter erhöhen. Somit kommt der Behandlung der Osteoporose und Vermeidung von Knochenbrüchen eine hohe Bedeutung zu.

Im Entwurf der Positivliste ist nur noch die Gruppe der Biphosphonate und dann nur zur Behandlung bei Osteoporose für Patienten mit entsprechenden Frakturen genannt. Wichtige andere Arzneimittel in diesem Bereich, z.B. Fluoride und Calcitonine werden nicht aufgeführt und sind daher gänzlich von der Verordnungsfähigkeit im GKV- Bereich ausgeschlossen. Alle diese Therapien sind wirksam und anerkannt.

Die Streichung einer frühzeitigen Behandlung der Osteoporose hat nicht nur für die Vielzahl der Frauen aber auch Männern gravierende Folgen und kann sehr schmerzhaft sein (Verbrauch von Schmerzmitteln), sondern bedeutet auch höhere Folgekosten im Gesundheitswesen durch frühere Knochenbrüche bei Osteoporose – Erkrankten. Außerdem wird bei der Behandlung von Patienten mit solchen Knochenbrüchen eine Umschichtung von den (bisher nicht in den Entwurf aufgenommenen) kostengünstigeren Fluoriden zu den teuren Biphosphonaten stattfinden.

3. Behandlungen von Hauterkrankungen in Zukunft für Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung gravierend verschlechtert

In dem Entwurf für eine Positivliste sind eine Reihe von Arzneimitteln für die Anwendung auf der Haut nicht aufgeführt, obwohl sie die allgemeinen Kriterien für die Aufnahme erfüllen. Erkrankungen und Schädigungen der Haut haben in den letzten Jahren ständig zugenommen und sind für die betroffenen Patienten mit einem erhöhten Leidensdruck, z. B. durch Juckreiz, Schmerzen und Entzündungen verbunden. Schnelle und wirksame Behandlung durch Kombinationspräparate (z. B. aus einem Glykokorticoide mit einem Antibiotikum) stellt eine sinnvolle Therapie dar. Sie führt zu einer wesentlichen Erleichterung infizierter Ekzeme und entzündeter Pilzkrankungen der Haut. Die Kombinationstherapie ist stärker wirksam und führt zu einer schnelleren Abheilung. Die Wirksamkeit dieser Arzneimittel ist nachgewiesen. Die Nichterstattung dieser Präparategruppe bedeutet für die betroffenen Patienten einen massiven Rückschritt in der Behandlungsqualität.

4. Nicotin als Mittel zur Raucherentwöhnung

Tabakabhängigkeit ist ein Thema von zentraler Bedeutung für die öffentliche Gesundheit, da es die wichtigste Ursache vermeidbarer Todesfälle darstellt (jährlich erkranken 80.000- 90.000 Raucher an Herz- Kreislauf- Erkrankungen und ca. 30.000 an Bronchialkrebs).

Die Folgekosten des Rauchens betragen gemäß einer Studie aus dem Jahr 2000 im Jahr 1993 33,8 Milliarden DM.

Die Wirksamkeit von Nicotinzubereitungen (Pflaster, Kaugummi, Nasenspray) ist in vielen Studien nachgewiesen. Darum ist nicht nachvollziehbar, dass zwar Mittel zur Behandlung des Alkoholismus und der Opiatabhängigkeit zu Lasten der GKV verordnungsfähig sind, nicht aber Nicotinersatzpräparate.

Die Nicotinersatztherapie bietet nachweislich die Möglichkeit, einen größeren Teil von Rauchern zu entwöhnen, als dies ohne Behandlung der Fall ist.

Die Beispiele zeigen, dass der vorgelegte Entwurf für eine Arzneimittelpositivliste unvollständig und an zahlreichen Stellen fehlerhaft ist. Es fehlt eine Vielzahl von Arzneimitteln, die für den Patienten wichtig sind und deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durch die Zulassung und weitere Daten belegt sind. Dies und die im Teil B dargelegten Kritikpunkte beweisen, dass diese Liste ein medizinisch nicht sachgerechtes Instrument ist. Eine Verbesserung der Versorgungsqualität der Versicherten wird damit keinesfalls erreicht.

4. Das Positivlistengesetz ist verfassungs- und systemwidrig

Das vorgelegte Gesetz über die Liste verordnungsfähiger Arzneimittel wirft schwerwiegende verfassungsrechtliche Probleme auf. Der Gesetzentwurf hat diese Probleme vollständig ausgeblendet. Er verzichtet auf jegliche Auseinandersetzung selbst mit den sich unmittelbar aufdrängenden verfassungsrechtlichen Zweifeln. Dadurch ist die Vereinbarkeit des Gesetzgebungsvorhabens mit den Anforderungen des Grundgesetzes von vornherein in Frage gestellt.

Die geplanten Regelungen sollen die bisher geltenden Vorschriften des SGB V über das Recht der gesetzlichen Krankenversicherung, insbesondere durch Artikel 2 den bisherigen § 33 a SGB V ersetzen. Die ursprüngliche Fassung des SGB V ist im Jahre 1988 mit Zustimmung des Bundesrats ergangen. Diese war insbesondere wegen der im Gesetz enthaltenen Bestimmungen über die Behördenorganisation und das Verwaltungsverfahren erforderlich.

Die Frage der Zustimmungsbedürftigkeit der Neuregelung muss bei dieser Ausgangslage nach den anerkannten Grundsätzen über das Zustimmungsrecht des Bundesrats bei Änderungsgesetzen, die in der Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts feststehen, beurteilt werden.

Nach diesen Grundsätzen ergibt sich eine Zustimmungsbedürftigkeit des Änderungsgesetzes zwar nicht ohne weiteres allein daraus, dass das ursprüngliche, nunmehr geänderte oder ergänzte Gesetz seinerzeit mit Zustimmung des Bundesrats ergangen war.

Herr Prof. Dr. iur. Friauf hat ebenso wie das Bundesministerium der Justiz in seiner Stellungnahme zum ursprünglichen Referentenentwurf nachgewiesen, dass das Gesetzesvorhaben der Bundesregierung der Zustimmung des Bundesrates unbedingt bedarf. Auch wie das Gesetz jetzt konstruiert ist, verstößt es gegen Art. 80 Abs. 2 Grundgesetz, denn das SGB V ist mit Zustimmung des Bundesrates verabschiedet worden ist, bedarf auch eine Rechtsverordnung nach § 33 a SGB V der Zustimmung der Länderkammer.

Alleiniger Sinn des nunmehr vorgelegten Gesetzes ist, dass das Zustimmungsrecht des Bundesrates bei der erstmaligen Erstellung der Positivliste und bei späteren Änderungen entfallen soll. Sachlich und organisatorisch bleibt es bei dem, was im § 33a SGB V geregelt ist – nur eben ohne das Zustimmungsrecht des Bundesrates. Dies ist schlicht eine formale und gesetzestechnische Umgehung der Mitwirkungsrechte des Bundesrates. Und eine solche ist mit Art. 80 Abs. 2 Grundgesetz unvereinbar.

Dies kann auch nicht dadurch geheilt werden, dass der Bundesrat gemäß Art. 1 § 1 Absatz 2 des AMPoLGE nach Inkrafttreten des Gesetzes samt "Mutterliste" und Anhängen allen nachfolgenden Ergänzungen und Änderungen, die durch Rechtsverordnung des BMGS aufgrund der Vorschlagslisten des IAGKV vorgenommen werden, zustimmen muss. Die Zustimmungsbedürftigkeit der gesamten Regelung der Einführung einer Positivliste erstreckt sich vielmehr auch auf das nunmehr mit BT-Drs. 15/800 vorliegende Gesetz.

Denn, das Positivistengesetz ist auch deshalb zustimmungsbedürftig, da die vorgesehene Gesetzesabspaltung als solche eine Änderung des SGB V darstellt. Denn: Der § 33 a SGB V wird gestrichen.

So eine grundsätzliche Aufspaltungsbefugnis des Bundesgesetzgebers, die er ja mit dem nunmehr vorgelegten Positivistengesetz wahrnimmt, steht jedoch unter einem, und so bezeichnet es nicht nur Herr Prof. Friauf, sondern auch das Bundesverfassungsgericht, „Missbrauchsvorbehalt“.

Die mit dem Arzneimittelpositivistengesetz beabsichtigte Abspaltung der bisher in § 33a SGB V enthaltenen Regelung aus dem System des SGB V heraus in ein eigenes Gesetz überschreitet die Grenze der Willkür eindeutig, da es lediglich um die Umgehung des Zustimmungsrechts des Bundesrates geht. Hier liegt eine missbräuchliche und verfassungswidrige Beschneidung des Zustimmungsrechts des Bundesrates vor.

Die Zustimmung des Bundesrats zum Änderungsgesetz ist aber jedenfalls dann erforderlich, wenn das neue Gesetz selbst Bestimmungen enthält, die für sich betrachtet das Zustimmungserfordernis auslösen. Das gleiche gilt, wenn ein Zustimmungsgesetz, das – wie das SGB V – sowohl materielle Normen als auch Vorschriften über das Verfahren der Landesverwaltung i.S. von Art. 84 Abs. 1 GG enthält, durch ein Gesetz geändert wird, das sich zwar auf die Regelung materielle rechtlicher Fragen beschränkt, in diesem Bereich jedoch Neuerungen in Kraft setzt, die den nicht ausdrücklich geänderten Vorschriften über das Verfahren, hier die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln, eine wesentlich andere Bedeutung und Tragweite verleihen. Bei einer Verwirklichung dieses Gesetzgebungsvorhabens wird eine wesentliche Neuerung eingeführt, die zudem gerade ein Kernelement des geltenden Systems der gesetzlichen Krankenversicherung betrifft. Das Gesetz bedarf deshalb der Zustimmung des Bundesrats.

Sämtliche geltenden Vorschriften über die Tätigkeit der Krankenkassenorganisation, insbesondere über die Wahrnehmung der Versorgungsaufgaben der Krankenkassen, sind in gleicher Weise wie auf das Beitragsaufkommen auch auf die durch die gesetzliche Neuerung gewonnenen zusätzlichen Finanzmittel anwendbar.

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie ist der Auffassung, dass die geltende Rechtslage zur Zulassung, Nachzulassung und zum Ausschluss von Arzneimitteln von der Versorgung nach Paragraph 31 SGB V ausreichend, zweckmäßig und geeignet ist, die Sicherstellung der notwendigen und wirtschaftlich medikamentösen Therapie der Patienten zu gewährleisten.

Einer Positivliste bedarf es weder nach §§ 33 a SGB V noch nach dem AMPoLGE. Diese konterkariert das arzneimittelrechtliche Verfahren und ist nicht, wie vom Gesetzgeber behauptet, erstatungsrechtliche Ergänzung.

Der Gesetzgeber hat mit der 10. AMG-Novelle das Verfahren der Nachzulassung für noch nicht nach Paragraph 21 AMG ff. zugelassene Arzneimittel abschließend geregelt. Dadurch stehen bewährte Arzneimittel weiterhin für die Patientenversorgung zur Verfügung.

Darüber hinaus regelt das Bundesministerium für Gesundheit durch Rechtsverordnung bereits nach Paragraph 34 (3) SGB V, inwieweit Arzneimittel von der Versorgung nach Paragraph 31 SGB V auszuschließen sind, da sie als unwirtschaftlich gelten, weil unterstellt wird, daß sie „die für das Therapieziel oder zur Minderung von Risiken nicht erforderliche Bestandteile enthalten oder deren Wirkung der in der Vielzahl der enthaltenen Wirkstoffe nicht mit ausreichender Sicherheit beurteilt werden können oder deren therapeutischer Nutzen nicht nachgewiesen ist.“

5. Das Positivlistengesetz verstößt gegen die EG-Transparenzrichtlinie

Der BPI weist ausdrücklich darauf hin, dass hinsichtlich der Regelung des AMPoLGE die EG-Transparenzrichtlinie [RL 89/105/EWG des Rates vom 21. Dezember 1988 betreffend die Transparenz von Maßnahmen zur Regelung der Preisfestsetzung bei Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch und ihre Einbeziehung in die staatlichen Krankenversicherungssysteme] nur unzureichend umgesetzt wurde.

Dies betrifft unter anderem die Überprüfbarkeit der Entscheidung über den Antrag auf Aufnahme in die Ursprungs-Positivliste, für die keine begründete Bescheidung bis zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des Gesetzes samt hauptteil und Anhängen der Positivliste vorgesehen ist. Gemäß Art. 6 Nr. 2 EG-Transparenzrichtlinie muss eine Entscheidung, ein Arzneimittel nicht in die Liste der unter das Krankenversicherungssystem fallenden Erzeugnisse aufzunehmen einen auf objektiven und

überprüfbareren Kriterien beruhende Begründung enthalten und hat eine Rechtsbehelfsbelehrung zu enthalten.

Weiterhin gewährt die deutsche Regelung keinen wirklichen derzeitigen Rechtsschutz gegen das Gesetz und das Inkrafttreten der "Mutterliste" samt Anhängen und verstößt daher gegen Art. 6 Nr. 2 der Transparenzrichtlinie, die vorsieht, dass der Antragsteller über Rechtsmittel und Rechtsmittelfristen zu belehren ist. Dabei muss eine Entscheidung, ein Arzneimittel nicht in die Liste der unter das Krankenversicherungssystem fallenden Erzeugnisse aufzunehmen, eine auf objektiven und überprüfbareren Kriterien beruhende Begründung enthalten.

Dabei ist der Begriff „Erzeugnis“ weit auszulegen, und umfasst auch Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, soweit aus ihrer Liste auf entsprechende Präparate und Erzeugnisse im engeren Sinne geschlossen werden kann.

Daraus folgt notwendig, dass den betreffenden Personen und Unternehmen Rechtsmittel zur Verfügung stehen müssen, die einen wirksamen Rechtsschutz gewährleisten. Die entsprechenden Begründungen müssen voll gerichtlich überprüfbar sein. Dies stellt einen allgemeinen Grundsatz des Gemeinschaftsrechts dar, der sich aus den gemeinsamen Verfassungstraditionen der Mitgliedsstaaten ergibt und in den Artikeln 6 und 13 der Europäischen Konvention zum Schutze der Menschenrechte und Grundfreiheiten verankert ist

Die Bundesrepublik macht zwar geltend, Art.6 der EU-Transparenzrichtlinie fände nur für die Aufnahme der Arzneimittel nach Erlass des Arzneimittelpositivlistengesetzes, nicht jedoch in die Erst- bzw. Grundliste Anwendung, jedoch gibt es für diese Auffassung keine rechtliche Begründung.

Vielmehr ist Art.6 der Richtlinie 89/105/EWG im Lichte des Zwecks der Richtlinie auszulegen, der nach Art.1 darin besteht, sicherzustellen, dass alle einzelstaatlichen Maßnahmen zur Kontrolle der Preise von Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch oder zur Einschränkung der unter die staatlichen Krankenversicherungssysteme fallenden Arzneimittel den Anforderungen der Richtlinie entsprechen.

Die Entscheidung, mit denen im deutschen System auf Grundlage des vorgelegten Gesetzentwurfes über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung fest-

gelegt wird, ob ein Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination erstattungsfähig sein sollen, stellen ein Mittel zur Einschränkung der im wesentlichen und vorwiegend unter das nationale Krankenversicherungssystem der Bundesrepublik Deutschland fallenden Arzneimittel dar. Daraus ist zu schließen, dass im vorliegenden Fall bei den Art.1 erwähnten Voraussetzungen für die Anwendung der Richtlinie vorliegen.

Daraus folgt, das Art. 6 der EU-Transparenzrichtlinie so auszulegen ist, dass in seinem Anwendungsbereich nicht nur die Maßnahme in Bezug auf die Aufnahme der Arzneimittel in die Positivliste nach Erlass der ersten Positivliste und der Anlagen, sondern auch die Aufnahme der Arzneimittel in die grundlegende oder erstmalige Liste der unter die Krankenversicherung fallenden Arzneimittel, wie auch sämtliche nachfolgende Entscheidungen fallen, mit denen in ein System, dass so neu strukturiert werden soll, wie das in der Bundesrepublik Deutschland, der Umfang der Versicherungsdeckung für Arzneimittel mittels Aufstellung besonderer Listen völlig neu geändert wird.

Eine derartige Auslegung ist die einzige, die die praktische Wirksamkeit der Richtlinie dadurch sicherstellen und rechtfertigen kann, dass sie es dem Betroffenen erlaubt, zu überprüfen, dass die im Rahmen der im deutschen Krankenversicherungssystem vorgesehenen Maßnahmen mit gleicher Wirkung nicht zu protektionistischen oder anderweitigen Zwecken benutzt werden.

Es muss von der Bundesrepublik Deutschland verlangt werden, sicherzustellen, dass im Verfahren über den Antrag zur Aufnahme in den Entwurf des Positivlistengesetzes und die erste Fassung des Positivlistengesetzes samt Anlagen eine Entscheidung innerhalb der Frist des Art. 6 Nr.1 ergeht, und dass schließlich bei einer ablehnenden Entscheidung die Anforderungen an die Begründung und an die Anfechtungsmöglichkeiten gemäß Art.6 Nr.2 eingehalten werden.

Eine Umsetzung der Richtlinie im Gesetzgebungsverfahren zum Positivlistengesetz entfällt auch nicht dadurch, das allgemeine verfassungs- oder verwaltungsrechtliche Grundsätze die Umsetzung der Richtlinie hier insbesondere des Art.6 Nr.1 u.2 überflüssig machen.

Die Bundesrepublik Deutschland hat ihre Verpflichtungen aus der Richtlinie 89/105/ EWG des Rates vom 21. Dezember 1988 betreffend die Transparenz von Maßnahmen zur Regelung der

Preisfestsetzung der Arzneimittel für den menschlichen Gebrauch und ihre Einbeziehung in die staatlichen Krankenversicherungssysteme und aus dem EG-Vertrag dadurch verletzt, dass sie nicht die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften erlassen hat, um Art. 6 Nr. 1 u. 2 dieser Richtlinie in Bezug auf die Frist, die Begründetheit und die Rechtsmittelbelehrung der Entscheidungen im derzeitigen Antragsverfahren zum Arzneimittel-Positivlistengesetzentwurf nachzukommen, mit denen Arzneimittel von der Erstattungsfähigkeit durch das Positivlistengesetz ausgeschlossen werden sollen.

Dies gilt insbesondere für die erstmalige Erstellung der Positivliste samt Anlagen im Wege des Gesetzgebungsverfahrens. Aus diesen Gründen ergibt sich ein direkter Anspruch auf Bescheidung der Anträge, die bis zum 10. 12. 2002 gestellt werden mussten aus Art. 6 der Richtlinie 89/105/EWG.

Auch die Kriterien für die Begründung der Entscheidung über den Antrag sind jedoch an der EG-Transparenzrichtlinie zu messen. Für den Hersteller muss ersichtlich sein, ob hinsichtlich der Kriterien bezüglich der Zulassungsentscheidung und der Erstattungsentscheidung die gleichen Urteilsstandards angewandt wurden und aus welchen Gründen von den Entscheidungsgründen der Zulassungsentscheidung bei der Erstattungsentscheidung abgewichen wird. Deshalb muss es insbesondere hinsichtlich der bis zum 10. 12. 2002 gestellten Anträge um Aufnahme in die Positivliste eine auf objektiven Kriterien begründete Bescheidung durch das IAGKV/BMGS mit der Einräumung von Rechtsmitteln vor Erlass und Inkrafttreten des vorliegenden Gesetzes geben.

Hinsichtlich der in § 2 Abs. 6 AMPoLGE vorzunehmenden Entscheidung über die Wirtschaftlichkeit fehlen ebenso eindeutige objektive Kriterien, die jedoch gemäß Art. 6 der EG-Transparenzrichtlinie notwendig sind.

6. Hilfsweise inhaltliche Stellungnahme:

Hilfsweise nimmt der BPI zu dem Entwurf wie folgt Stellung:

a) Unzulässige Vermengung des Zulassungsrechts mit dem Recht der GKV

Das vorgesehene Verfahren zur Entscheidung über die Aufnahme oder Nichtaufnahme von Arzneimitteln in die Liste verordnungsfähiger Arzneimittel begegnet erheblichen rechtlichen Bedenken. Dabei werden die Kriterien des Zulassungsrechts unzulässigerweise mit den Kriterien des Rechts der gesetzlichen Krankenversicherung verquickt.

Der in § 27 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 und § 31 Abs. 1 SGB V normierte Anspruch des Versicherten auf Bereitstellung der für die Krankenbehandlung benötigten Arzneimittel unterliegt den Einschränkungen aus § 2 Abs. 1 Satz 3 und § 12 Abs. 1 SGB V.

Er soll regelmäßig nur für solche Pharmakotherapien bestehen, die sich bei dem vorhandenen Krankheitsbild als zweckmäßig und wirtschaftlich erwiesen haben und deren Qualität und Wirksamkeit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

Im Umkehrschluss zum Urteil des BSG vom 19. 03. 2002, B 1 KR 37/00 R; Urteil des BSG vom 08. Juni 1993 – BSGE 72, 252; Urteil des BSG vom 08. März 1995 – SozR 3-2500 § 31 Nr. 3 und Urteil des BSG vom 23. Juli 1998 – BSGE 82, 233 sind diese Anforderungen regelmäßig erfüllt, wenn das verabreichte Medikament nach den Vorschriften des Arzneimittelrechts der Zulassung bedarf und zugelassen ist.

b) Unzulässige Doppelprüfung der Wirksamkeit

So ist die Prüfung der Wirksamkeit bereits Bestandteil der Zulassungsentscheidung. Gemäß § 2 Abs. 6 AMPoLGE soll diese Prüfung jedoch durch die Kommission des Instituts für Arzneimittelversorgung in der GKV im Rahmen der Prüfung der in die Vorschlagslisten aufzunehmenden Arzneimittel ein zweites Mal durchgeführt werden. Dabei wird weder ein Verweis auf die im Rahmen des Zulassungsverfahrens erfolgte Prüfung vorgenommen, noch festgehalten, dass bezüglich der arzneimittelrechtlichen und erstattungsrechtlichen Überprüfung einheitliche Urteilsstandards anzuwenden sind.

Der Verweis auf einheitliche Urteilsstandards im Rahmen der Prüfung gemäß § 2 Abs. 6 AMPoLGE lässt jedoch angesichts der unbestimmten Tatbestandsmerkmale des § 2 Abs. 6 AMPoLGE offen, wie im einzelnen diese Urteilsstandards aussehen und im Zweifel deren rechtliche Überprüfung stattfinden kann. Die Anwendung der evidenzbasierten Kriterien erfolgt dabei bereits im Rah-

men der Zulassungsentscheidung auf die sich der Hersteller verlassen können muss. (so Schwerdtfeger, „Die Bindungswirkung der Arzneimittelzulassung“, Nomos Verlagsges., Baden-Baden) Bevor der Antragsteller die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels erhält, muss er nämlich evidenzbasiert nachweisen, dass dieses Arzneimittel in der jeweiligen Indikation wirksam ist und ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist.

c) Unzureichende Definition und Transparenz der Kriterien der „Evidenz-basierten Medizin“

Die angeführten „Kriterien der Evidenz-basierten Medizin“ sind vollkommen unklar und nicht nachvollziehbar. Unklar bleibt, ob z. B. nur Meta-Analysen von randomisierten klinischen Studien bzw. randomisierten klinischen Studien als solche als Beleg der Wirksamkeit anerkannt wurden oder auch andere Studien bzw. ggf. auch die dem untersten Grad der Evidenz nach EBM entsprechenden fundierten Stellungnahmen von Expertengremien. Weiterhin wäre es sinnvoll gewesen, anzugeben, für welche Arzneistoffe in welcher Indikation welcher Evidenzgrad vorliegt. Gerade in der Evidenz-basierten Medizin werden externe und interne Evidenz für den konkreten Patientenfall angewendet. Daher wird dieser Ansatz der evidenz-basierten Medizin als einziges Kriterium zur Beurteilung von Arzneistoffen als nicht sinnvoll angesehen, da die interne, d. h. die Bewertung des Arztes keinerlei Beachtung findet. Sollten fundamentale Probleme bei der Arzneimittelzulassung angenommen werden, wäre es ordnungspolitisch und gesetzessystematisch folgerichtig, diese nicht sozial- und erstattungsrechtlich, sondern arzneimittelrechtlich zu lösen.

Die gesetzlich vorgegebenen Kriterien sind nicht hinreichend definiert und die Gründe, die zur Ablehnung der Aufnahme geführt haben sind unzureichend transparent gemacht. Es handelt sich also um vorwiegend subjektive Beurteilungen von Arzneimitteln, die im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung nicht mehr verordnungsfähig sein sollen, weil ihre therapeutische Anwendung angeblich nicht zweckmäßig ist, nicht notwendig oder nicht ausreichend.

d) Übergangsvorschriften müssen unabhängig von Endpunktstudien gelten

Die Koppelung der vorläufigen Erstattungsfähigkeit für Arzneimittel, für die bis zum 10. Dezember 2002 ein Antrag auf Aufnahme in die Arzneimittel-Positivliste gestellt wurde, an die Bedingung, dass vor dem 10. Dezember 2002 mit einer klinischen Endpunktstudie zum Beleg der Wirksamkeit in einer bereits zugelassenen oder genehmigten Indikation für eine lebensbedrohliche oder chronische Erkrankung begonnen worden sein muss, wird vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. abgelehnt.

Den beantragenden Firmen hätte dieses, erst durch den vorliegenden Gesetzentwurf bekanntgewordene Kriterium für eine vorläufige Erstattungsfähigkeit bereits langfristig vor dem bis zum 10. 12. 2002 befristeten Antragsverfahren bekanntgegeben werden müssen. Endpunktstudien sind bezüglich der genannten Indikationen von teilweise erheblicher Vorbereitungs- wie auch Durchführungsdauer. Beispielhaft ist nachfolgend die Dauer verschiedener Endpunktstudien angeführt.

Beta-blocker Evaluation Survival Trial (BEST)	2 Jahre
Digitalis Investigation Group trial (DIG)	Bis zu 5 Jahren
Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE)	24-50 Monate
Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS)	2 Jahre
Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II)	1.3 Jahre
Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition (PEACE)	letztendlich 4 Jahre

So aber durften die betroffenen Firmen darauf vertrauen, dass Ihnen seitens des antragsverfahrensleitenden Gesetzgebers sämtliche Kriterien für eine Erstattungsfähigkeit im Antragsverfahren bekannt gemacht worden sind, und keine nachfolgenden Ausschlusskriterien nachgeschoben werden. Auch eignet sich das Kriterium der Durchführung einer klinischen Endpunktstudie für einen Qualitäts- oder Wirksamkeitsnachweis nur bedingt für eine zumindest vorläufige Erstattungsfähigkeit bei Arzneimitteln der genannten Indikationen, da diese zwar im Bereich der chronischen Erkrankungen regelmäßig durchgeführt werden können, allerdings in den Indikationen der lebensbedrohlichen Erkrankungen nicht für sämtliche betreffende Indikationen angemessen sind.

Wollte man dieses Kriterium konsequent anwenden, müsste man die vorläufige Erstattungsfähigkeit jeweils an die Dauer bzw. an das Ende und Ergebnis der geforderten Endpunktstudie koppeln, nicht jedoch an den etwaigen Beginn einer derartigen Studie.

e) Anhänge müssen in den Hauptteil der Positivliste integriert werden

aa) Der Referentenentwurf sieht in § 1 eine Zweiteilung der Positivliste in einen Hauptteil und einen Anhang vor; der Anhang ist noch einmal in Anhang 1 (Phytotherapie), Anhang 2 (Homöopathie) und Anhang 3 (Anthroposophie) gegliedert.

Die maßgeblichen Kriterien für die Aufnahme in den Hauptteil oder einen der Anhänge sind nach § 6 die "Gesundheitsstörung" und der "therapeutische Nutzen". Dieser muss bei einer Krankheit oder erheblichen Gesundheitsstörung mehr als geringfügig sein als Voraussetzung für die Aufnahme eines Arzneimittels in den Hauptteil. Anwendungsgebiete bei geringfügigen Gesundheitsstörungen sind bereits von vornherein von der Erstattung ausgenommen.

Beurteilt werden soll nach dem vorliegenden Gesetzentwurf der mehr als geringfügige therapeutische Nutzen bei einer Krankheit oder erheblichen Gesundheitsstörung. Dieser Begriff ist im übergeordneten Arzneimittelgesetz so nicht enthalten und entspricht den AMG-Begriffen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei den beanspruchten Anwendungsgebieten. Nach dem AMG 76 wird bei der Zulassung beurteilt, ob das Arzneimittel bei dem angegebenen Anwendungsgebiet angemessen wirksam ist (§ 24 Abs. (1) 3.).

bb) Es ist daher zu fordern, dass ein nach dem AMG zugelassenes Arzneimittel mit einer dem Gesetzesentwurf entsprechenden Indikation, also einer Krankheit oder erheblichen Gesundheitsstörung, automatisch in den Hauptteil der Positivliste aufgenommen wird, denn die *angemessene therapeutische Wirksamkeit* ist bereits bei der Zulassung des Arzneimittels geprüft worden. (§ 25 Abs. 2 Nr. 4 AMG)

cc) Im Umkehrschluss ist es auch nicht denkbar, dass das BfArM bei einer Krankheit oder erheblichen Gesundheitsstörung die Zulassung für ein Arzneimittel mit einem geringfügigen therapeutischen Nutzen erteilen würde; der vorliegende Gesetzesentwurf unterstellt dies indirekt. Im AMG ist aber festgeschrieben, dass die therapeutische Wirksamkeit in der beanspruchten Indikation angemessen sein muss. Diese Voraussetzung für die Arzneimittelzulassung neu zu umschreiben, um

nun eine weitere Prüfung auf Wirksamkeit zu erreichen, widerspricht dem AMG, da der Begriff der angemessenen Wirksamkeit bei der beanspruchten Indikation nicht noch einmal beurteilbar ist. (§§ 24, Abs. 1 Nr. 3, 25 Abs. 2 AMG)

Ferner hat der Gesetzgeber im AMG bereits festgelegt, dass bei der Beurteilung der den Anwendungsgebieten angemessenen Wirksamkeit die Erfahrungen der jeweiligen Therapierichtung zu berücksichtigen sind. Es ist daher weiter zu fordern, dass ein nach dem AMG 76 zugelassenes Arzneimittel unabhängig von der Therapierichtung in den Hauptteil der Positivliste aufzunehmen ist. Der Gesetzgeber hat den Pluralismus in der Medizin ausdrücklich gewollt und eine Benachteiligung der einen oder anderen Therapierichtung bzw. der entsprechenden Arzneimittel nicht vorgesehen.

Daraus folgt, dass die Anhänge in den Hauptteil der Positivliste integriert werden sollten und nur eine Positivliste mit Arzneimitteln aller Therapierichtungen mit angemessener Wirksamkeit bei der beanspruchten Indikation erstellt werden sollte. Eine Aufteilung in Hauptteil und Anhänge ist später nicht mehr juristisch korrigierbar, so dass der Gesetzgeber gefordert ist sich der Gleichbehandlung der Therapiealternativen mit besonderer Sorgfalt zu widmen.

dd) Die beanspruchten Anwendungsgebiete müssen wiederum einer Krankheit oder erheblichen Gesundheitsstörung entsprechen. In den Benutzerhinweisen zur Systematik der Arzneimittelpositivliste ist weiter ausgeführt, dass die Arzneimittel des Hauptteils einer *evidenzbasierten Medizin* entsprechen. Daraus schließt man, dass Arzneimittel in Anhang 1, 2 und 3 prinzipiell einer nicht evidenzbasierten Medizin entsprechen, denn sonst wären sie ja von vornherein im Hauptteil aufgenommen. Im Anhang 1, 2 und 3 des vorliegenden Referentenentwurfs sind jedoch gerade nicht die Arzneimittel der phytotherapeutischen, homöopathischen und anthroposophischen Therapierichtung vollständig aufgeführt. Vielmehr erfüllen eine Reihe gut dokumentierter phytotherapeutischer Arzneimittel bereits jetzt die Kriterien der *evidenzbasierten Medizin* und sind daher auch bereits in den Hauptteil aufgenommen. Dies unterstreicht, dass die Unterteilung in Arzneimittel des Hauptteils und Phytotherapeutika, Homöopathika und Anthroposophika von vornherein willkürlich ist und im Ergebnis nicht durchgehalten werden kann.

In der Verordnungspraxis durch die Ärzte dürfte aufgrund dieses falschen Eindrucks daher zu erwarten sein, dass ausschließlich Arzneimittel verordnet werden, die als „evidenzbasiert“ definiert sind, d. h. die Arzneimittel der Hauptliste.

Die Positivliste in der vorgesehenen Form enthält damit in den Anhängen 1, 2 und 3 praktisch eine Negativliste und führt zu einer eindeutigen Wettbewerbsverzerrung zugunsten der Arzneimittel der Hauptliste und zu Ungunsten der Arzneimittel in den Anhängen, der Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen.

Der BfArM fordert daher, dass nach dem AMG zugelassene Arzneimittel bei einer Krankheit oder erheblichen Gesundheitsstörung in der beanspruchten Indikation automatisch in den Hauptteil der Positivliste ungeachtet der Therapierichtung aufzunehmen sind. Denn diese Arzneimittel sind auf ihre dem Anwendungsgebiet angemessene therapeutische Wirksamkeit durch das Zulassungsverfahren überprüft worden.

Eine zweite Prüfung der Wirksamkeit auf eine evidenzbasierte Medizin durch den vorliegenden Referentenentwurf unterstellt, dass das BfArM Zulassungen erteilen würde, die einer nicht evidenzbasierten Medizin entsprechen. Im AMG ist aber der Begriff evidenzbasierte *Medizin* nicht enthalten und auch bewusst nicht aufgenommen worden, um den Pluralismus der medizinischen Methoden zu erhalten und nicht eine Therapierichtung zum Stand der medizinischen Wissenschaft zu erheben.

Der vorliegende Gesetzesentwurf steht daher im Widerspruch zum Pluralismus in der Medizin und daher auch im Widerspruch zum AMG. Die Zulassung durch das BfArM ist als eindeutiger Beleg für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels einzustufen und darf nicht durch ein zweites Gesetz in der Verordnungspraxis unterlaufen werden.

Der vorliegende Gesetzesentwurf sollte sich daher auf eine ungeteilte Positivliste beziehen und Arzneimittel aller Therapierichtungen aufnehmen, soweit die beanspruchten Anwendungsgebiete einer Krankheit oder einer erheblichen Gesundheitsstörung entsprechen.

f) Einbeziehung der Bestimmung des § 34 Abs. 1 SGB V

Gemäß § 34 Abs. 1 SGB V sind bestimmte Arzneimittel grundsätzlich von der Verordnung ausgeschlossen. Die Anwendungsgebiete sind:

1. Arzneimittel zur Anwendung bei Erkältungskrankheiten und grippalen Infekten einschließlich der bei diesen Krankheiten anzuwendenden Schnupfenmittel, Schmerzmittel, hustendämpfenden und hustenlösenden Mittel,
2. Mund- und Rachentherapeutika, ausgenommen bei Pilzinfektionen,
3. Abführmittel,
4. Arzneimittel gegen Reisekrankheit.

Ausgenommen davon sind Verordnungen für Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr. Dies bedeutet, dass in der Positivliste durchgehend und einheitlich dahingehende Wirkstoffe mit dem entsprechenden Hinweis aufzunehmen sind.

g) Übergangsregelung für fiktiv zugelassene Arzneimittel

Für fiktiv zugelassene Arzneimittel sollte per Übergangsregelung gelten, dass sie in die Positivliste bzw. den Hauptteil der Positivliste aufgenommen werden müssen, soweit sie nicht durch die Verordnung über unwirtschaftliche Arzneimittel in der GKV von der Erstattung ausgeschlossen sind. In jedem Fall muss auch bei fiktiv zugelassenen Arzneimitteln die Erteilung der Verlängerung der Zulassung nach § 105 AMG durch das BfArM den Ausschluss von der Erstattungsfähigkeit brechen, soweit der Indikationsanspruch einer Krankheit oder einer erheblichen Gesundheitsstörung entspricht.

h) Keine Diskriminierung der Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen

Nach § 2 Abs. 6 Satz 1 AMPoLGE sind in die Vorschlagsliste Arzneimittel aufzunehmen, die für eine zweckmäßige, ausreichende und notwendige Behandlung von Krankheiten geeignet sind. § 2 Abs. 6 AMPoLGE differenziert dabei nicht zwischen Kriterien für die Aufnahme in den Hauptteil oder den Anhang der Arzneimittel-Positivliste. Phytopräparate sind nicht vom Hauptteil der Arzneimittel-Positivliste ausgeschlossen. Vielmehr gelten für Arzneimittel der besonderen Therapierichtung „Phytotherapie“ einheitlich dieselben Anforderungen an die Einstufung in die Arzneimittel-

Positivliste wie für chemisch-synthetische Arzneimittel. Gleiches gilt für Homöopathika und Anthroposophika, deren Indikationen entsprechend belegt sind.

Bei der Anwendung der Kriterien der § 2 Abs. 6 Satz 1 bis 6 ist bei einem Phytopräparat nach § 2 Abs.6 Satz 7 den Besonderheiten der Therapierichtung Phytotherapie Rechnung zu tragen. Diese liegen darin begründet, daß als Wirkstoff zur Vermittlung des therapeutischen Erfolges ein pflanzlicher Extrakt als die Summe einer Vielzahl von Inhaltsstoffen und keine Reinsubstanz vorliegt. § 1 Abs. 1 Satz 3, 2. Hs spricht jedoch davon, dass Phytopräparate in den Hauptteil der Arzneimittel-Positivliste aufgenommen wurden, sofern sie den für diesen nach § 2 Abs. 6 geltenden Urteilsstandards entsprechen. Welches die Urteilsstandards für die Aufnahme eines Phytopräparates in den Hauptteil sind, regelt § 2 Abs. 6 jedoch gerade nicht. Vielmehr sind dort nach § 2 Abs.6 Satz 1 einheitlich die Kriterien für die Aufnahme in die Vorschlagsliste insgesamt geregelt.

i) Beteiligung und Mitwirkung der pharmazeutischen Unternehmer

Die Streichung von oder Einschränkung der Erstattungsfähigkeit eines Arzneimittels in der Arzneimittel-Positivliste ist für den pharmazeutischen Unternehmer mit erheblichen wirtschaftlichen Konsequenzen verbunden. Ferner kann zur Beurteilung des tatsächlichen Standes der Wissenschaft die Heranziehung von lediglich dem pharmazeutischen Unternehmer bekannten Daten erforderlich sein.

§ 2 Abs.7 Satz 3 sieht allein eine Mitwirkung der Verbände der pharmazeutischen Industrie vor, auf Verlangen der Kommission an den Beratungen der Kommission mitzuwirken. Eine Beteiligung des betroffenen pharmazeutischen Unternehmens ist nicht geregelt. Dies widerspricht dem allgemeinen rechtsstaatlichen Gebot, vor belastenden Maßnahmen dem Betroffenen die Möglichkeit zur Stellungnahme und Mitwirkung an der Entscheidung zu geben.

Der BPI begrüßt die Einbeziehung von Fachgesellschaften und weiteren Experten der Fachkreise in die Kommissionsanhörung, da nur dadurch die praktischen Erfahrungen und der wissenschaftliche Erkenntnisstand ausgewogen einbezogen werden können.

Die fehlende Mitwirkung der pharmazeutischen Unternehmer steht im Widerspruch zu der Regelung des in § 4 Abs.3 Satz 2 geregelten Antragsverfahren, wonach eine ablehnende Entscheidung im Antragsverfahren dem pharmazeutischen Unternehmer mitzuteilen ist.

§ 4 Abs.3 Satz 4 regelt darüber hinaus die ergänzende Mitwirkung des pharmazeutischen Unternehmens, wenn die Erstattungsfähigkeit noch nicht ausreichend nachgewiesen ist. Entsprechend wäre im Falle einer Entscheidung über die Streichung oder Einschränkung der Erstattungsfähigkeit für ein bereits in der Arzneimittel-Positivliste aufgeführtes Präparat die Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers vorzusehen.

Artikel 6 Nr. 5 der EG-Transparenzrichtlinie 89/105/EWG vom 21.12.1988 sieht hierfür ausdrücklich vor, daß eine Entscheidung, ein Erzeugnis aus der Liste der unter das Krankenversicherungssystem fallenden Erzeugnisse zu streichen, eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung enthalten muß. Sie ist der zuständigen Person gegebenenfalls mit Angabe der zugrundeliegenden Stellungnahmen oder Empfehlungen von Sachverständigen sowie unter Beherrschung über Rechtsmittel und Rechtsmittelfristen mitzuteilen. Eine entsprechende Regelung fehlt im derzeitigen Entwurf des Gesetzes vollständig.

j) Nichtöffentlichkeit der Vorschlagsliste

§ 2 Abs.1 Satz 1 sollte wie folgt geändert werden: „Das nach § 33 a Abs.2 Fünftes Buch...“(Druckfehler), denn Die Errichtung des Instituts für die Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung ist in Abs. 2 von § 33 a SGB V geregelt.

Die Beratungen der Kommission sind nach § 2 Abs. 4 Satz 2 nicht öffentlich. Die Vorschlagsliste wird von der Kommission nach § 2 Abs. 5 Satz 1 dem BMGS vorgelegt. Es wäre ausdrücklich im Gesetz zu regeln, daß die Vorschlagsliste nicht öffentlich ist. Die Möglichkeit der Stellungnahme der Verbände nach Abs. 8 bleibt hiervon unberührt.

Nach § 1 Abs.2 ändert das BMGS die Arzneimittel-Positivliste auf der Grundlage von Vorschlagslisten der Kommission nach § 2 Abs.5. Die Beratungen der Kommission sind nach § 2 Abs. 4 Satz 2 nicht öffentlich.

Um die Zuständigkeit des BMGS für die als Rechtsverordnung bekanntzumachenden Änderungen der Arzneimittel-Positivliste und damit die endgültige Fassung der Liste zu wahren, wäre ergänzend im Gesetz als neuer § 2 Abs. 5 Satz 2 wie folgt einzufügen:

„Die Vorschlagslisten sind nicht der Öffentlichkeit zugänglich zu machen.“

Die parallele Veröffentlichung von mit Streichungen oder Einschränkungen der Verordnungsfähigkeit versehenen Vorschlagslisten durch Mitglieder der Kommission oder das IAGKV würde für den pharmazeutischen Unternehmer zu unabsehbaren Schäden führen, sofern die Vorschlagsliste nicht in der gekennzeichneten Fassung zum Gegenstand einer Rechtsverordnung würde. Ferner wären Ärzte und Versicherte in ihrer Entscheidungsfähigkeit und der Berechenbarkeit ihres Verhaltens auf der Grundlage der geltenden Arzneimittel-Positivliste beeinträchtigt. Erste Gerichtsentscheidungen mahnen besondere Rechtssicherheit an:

Das LG Hamburg hat mit Beschluss vom 3.12.2001 (Az.: 312 O 780/01) einem pharmazeutischen Unternehmer im Wege der Einstweiligen Verfügung untersagt, für das Fertigarzneimittel „x“ damit zu werben, „dass in Bezug auf das Fertigarzneimittel „y“ der Hinweis erfolgt, dass diese Arzneimittel nicht auf der Vorschlagsliste zur Positivliste enthalten ist.“

Arzneimittel, die den Kriterien des § 2 Abs.6 nicht oder nicht mehr entsprechen, sind nach 2 Abs.5 Satz 3 in der Vorschlagsliste ausdrücklich mit einem Hinweis auf ihre Streichung oder Einschränkung zu kennzeichnen.

Es fehlt jedoch im Gesetz eine Regelung, die die Beteiligung des betroffenen pharmazeutischen Unternehmens im Wege der Stellungnahme oder einem Recht auf Akteneinsicht gegenüber dem BMGS oder der Kommission regelt. Dies widerspricht rechtsstaatlichen Grundsätzen und der EU-Transparenzrichtlinie.

k) Klarstellung in Bezug auf Rezepturarztneimittel

Im Rahmen der Herstellung von Rezepturarztneimitteln werden aus Wirkstoffen oder auch Fertig-
arztneimitteln neue Arztneimittel, die im Textentwurf zum Gesetz über die Verordnungsfähigkeit von
Arztneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung nicht ausdrücklich definiert sind, aber auch
nicht definiert werden können. Auch können Mischungen aus mehreren Arztneimitteln der Positiv-
liste rezeptiert werden. Die ausdrückliche Ergänzung der automatischen Übertragbarkeit der Ver-
ordnungsfähigkeit von Wirkstoffen und
Mischungen dieser Wirkstoffe nach Aufnahme in die Positivliste auf Rezepturarztneimittel sorgt für
gesetzliche Klarheit.

Die weitere Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Rezepturarztneimitteln durch Verweis auf
die Notwendigkeit der Einhaltung der Richtlinien zur GMP-gerechten Herstellung und zum Nach-
weis des Vorhandenseins einschlägiger Studien zur Haltbarkeit dieser Rezepturarztneimittel beruht
auf folgender Überlegung: Zur Aufnahme eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination in die
Positivliste werden Belege zur Wirksamkeit und Zweckmäßigkeit des Arztneimittels gestellt. In A-
nalogie zu diesen Anforderungen ist anhand der Vorhaltung eines GMP-gerechten Herstellungs-
prozesses in der Apotheke oder beim pharmazeutischen Hersteller sowie der notwendigen Stabi-
litäts- und ggfs. Kompatibilitätsnachweise gewährleistet, dass die Wirksamkeit nicht allein durch
eine nicht sachgemäße Weiterverarbeitung des Arztneimittels in das Rezepturarztneimittel in Frage
gestellt wird. Somit dienen diese Einschränkungen der Aufrechterhaltung der mit der Positivliste
beabsichtigten Qualitätssicherung für den Patienten.

§ 3 AMPoLG ist deshalb um einen Absatz 3 wie folgt zu ergänzen:

„Rezepturarztneimittel sind ebenfalls ordnungsfähig, soweit zu ihrer Herstellung ein Arztneimittel
oder eine Mischung mehrerer der Arztneimitteln nach § 1 Abs. 1 Satz 1 verwendet werden, und
soweit die Herstellung unter Umsetzung der GMP Richtlinien nach Apothekenbetriebsordnung o-
der PharmBetrV und den Vorschriften des Arztneimittelgesetzes, vor allem mit Dokumentation der
zu Grunde liegenden Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen, in einer Apotheke oder ei-
nem pharmazeutischen Herstellungsbetrieb erfolgt.“ Alternativ könnte der neue Absatz auch als
Absatz (4) in § 1 AMPoLG eingefügt werden.

l) Problematik des Anhangs 1 – Arzneimittel der besonderen Therapierichtung Phytotherapie

Die Unterteilung des Anhangs in Mono- und Kombipräparate enthält eine nach der gesetzlichen Regelung in § 1 Abs. 1 unzulässige und dem Zweck der Liste zuwiderlaufende Unterscheidung der Phytopräparate in „Zubereitungen in Monopräparaten“ und „Arzneimittelkombinationen“ gegenüber den im Hauptteil aufgeführten Präparaten.

Das Gesetz sieht in § 1 Abs. 1 Satz 1 als Anlage eine Liste von Arzneimitteln vor, die Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen aufführt und die jeweils die Indikation und Darreichungsform berücksichtigt. Als weitere Gliederung sieht § 1 Abs 1 Satz 2 lediglich eine Unterteilung der Arzneimittel-Positivliste in Hauptteil und Anhang vor.

Gemäß der Formulierung des § 1 Abs.1 Satz 1 als Grundsatz ist die Ordnung nach Indikationen dabei sowohl für den Hauptteil als auch den Anhang einzuhalten. Die zusätzliche Unterteilung der Liste in Mono- und Kombinationspräparate ausschließlich im Anhang 1 bei Phytopräparaten mißachtet die gesetzlich verbindlich vorgegebenen Strukturkriterien. Zudem gibt es hierfür keinen sachlich gerechtfertigten Grund.

Die Unterteilung erweckt den fälschlichen Eindruck, daß Kombinationen lediglich für Arzneimittel mit pflanzlichen Inhaltsstoffen zur Verfügung stehen. Diese Formulierung der Liste ist sachlich unhaltbar.

Ferner wird der Eindruck erweckt, daß es sich bei den phytopharmazeutischen Kombinationspräparaten um Arzneimittel mit einer anderen Wertigkeit als die im Hauptteil der Liste aufgeführten Präparate handelt. Dies ist unzutreffend. Alle Arzneimittel erfüllen die gleichen AMG-Kriterien. Außerdem gelten für die in die Arzneimittel-Positivliste aufgenommenen Arzneimittel einheitlich die Kriterien des § 2 Abs.6 AMPoLGE. Die Unterteilung des Anhang 1 in Mono- und Kombinationspräparate enthält daher eine sachlich ungerechtfertigte Diskriminierung pflanzlicher Kombinationspräparate.

Die Unterteilung nur des Anhangs 1 in Mono- und Kombinationspräparate ist ferner inkonsistent: Mit der Wirkstoffgruppe ATC C02L "Antihypertonika und Diuretika in Kombination" sind z.B. fortlaufend im Hauptteil der Liste Kombinationspräparate eingeschlossen, ohne dass diese im Unterschied zum Anhang 1 in einer gesonderten Unterteilung des Hauptteil für Kombinationen zusammengefasst wären.

Die vorgenommene Untergliederung des Anhangs 1 in Mono- und Kombinationspräparate wird dem gesetzlichen Zweck der Liste nicht gerecht. Dieser liegt gemäß § 1 Abs. 1 Satz 1 darin, die in der vertragsärztlichen Versorgung verordnungsfähigen Arzneimittel transparent zusammenzufassen. Der verordnende Arzt wählt, um das angestrebte Therapieziel zu erreichen, Arzneimittel gemäß einer gegebenen Indikation aus und nicht danach, ob ein Mono- oder Kombipräparat in dieser Indikation vorhanden ist.

Diesem im Hauptteil berücksichtigten Aspekt einer zweckmäßigen ärztlichen Versorgung ist auch im Anhang 1 bei Phytopräparaten durchgehend Rechnung zu tragen.

Die angegebenen ATC-Codes sind im Gegensatz zur gesetzlichen Regelung in § 1 Abs.1 und im Unterschied zum Hauptteil nicht mit Schlagworten nach Indikationen geordnet. Der verordnende Arzt hat also keine Möglichkeit, im Unterschied zu den Präparaten des Hauptteils indikationsbezogen auszuwählen oder einen Vergleich mit Präparaten des Hauptteils durchführen zu können.

Das Gesetz sieht in § 1 Abs. 1 Satz 1 als Anlage eine Liste von Arzneimitteln vor, die nach Indikationen geordnet sind. Stattdessen werden die im Anhang 1 aufgeführten Phytopräparate gemäß alphabetischer und numerischer Reihenfolge mit ATC-Codes gelistet. Das gesetzlich vorgegebene Ordnungsschema wird daher im Anhang 1 verletzt. Ein Vergleich mit und eine Substitution von Präparaten des Hauptteils durch Phytopräparate ist bei gleicher Indikation damit unmöglich. Die fehlende Untergliederung des Anhang 1 nach Indikationen wird so dem gesetzlichen Zweck der Liste nicht gerecht. Dieser liegt darin, dem Arzt in der vertragsärztlichen Versorgung nach einheitlichen Kriterien einen transparenten Überblick über die im Rahmen der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähigen Arzneimittel zu ermöglichen. Dies ist nur bei einer übergreifenden Aufstellung nach Indikationen gewährleistet, die eine im Hinblick auf das Therapieziel zweckmäßige Auswahl ermöglicht.

Die gesetzlich geforderte Ordnung und damit eine Transparenz über Indikation, Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen ist im Hauptteil und Anhang nicht hergestellt worden. Hierin liegt eine Diskriminierung.

Für Phytopräparate werden zudem ATC-Bezeichnungen verwendet, die nicht der internationalen WHO-Klassifikation entsprechen: Phytopräparate werden dabei zum Teil im Unterschied zu chemisch-synthetischen Präparaten bei gleicher Indikation mit einem zusätzlichen „P“ gekennzeichnet. Die „P“-Klassifikation wird dabei nicht durchgängig für pflanzliche Präparate verwendet.

Z.B. werden im Hauptteil von der „P“-Klassifikation abweichend unter A06AC „Quellmittel“ als A06AC01 indischer Flohsamen und A06AC05 Leinsamen(mehl) und unter M02AB „Capsicum-haltige Zubereitungen und ähnliche Mittel“ M02AB01 Capsicum(Paprika)-Extrakt aufgeführt.

Gleiches gilt für zugelassene homöopathische und anthroposophische Arzneimittel. Die im Anhang 1 verwendete ATC-Klassifikation entspricht nicht internationalen Standards. Eine Kennzeichnung von Phytopräparaten mit einem zusätzlichen „P“ ist darin nicht vorgesehen. Gemäß dem geltenden Arzneimittelrecht sind Phytopräparate und chemisch synthetische Präparate in § 21 ff AMG gleichen Kriterien für den Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unterworfen. Auch das Gesetz geht von einer therapeutischen Gleichwertigkeit von Phytopräparaten und chemisch synthetischen Präparaten aus. Nach § 1 Abs. 1 und § 2 Abs. 6 AMPoLGE werden Phytopräparate unterschiedslos denselben Kriterien an den Nachweis der Eignung für eine zweckmäßige, ausreichende und notwendige Behandlung oder Prävention von Krankheiten und Gesundheitsstörungen unterworfen.

Die Verwendung unterschiedlicher ATC-Codes im Hauptteil und im Anhang 1 der Liste schließt einen indikationsbezogenen Vergleich von Präparaten des Hauptteils mit Phytopräparaten aus. Aufgrund der Verwendung unterschiedlicher ATC-Codes zusammen mit der fehlenden schlagwortartigen Benennung der zugehörigen Indikationen in Hauptteil und Anhang ist ein Vergleich von Phytopräparaten und chemisch-synthetischen Präparaten von vornherein ausgeschlossen. Hierdurch wird die gesetzlich angestrebte Verbesserung der Transparenz der in der vertragsärztlichen Versorgung erstattungsfähigen Arzneimittel entgegen dem gesetzgeberischen Auftrag ins Gegenteil verkehrt.

m) Problematik des Anhangs 2 – Arzneimittel der besonderen Therapierichtung Homöopathie

Laut der vom Institut für Arzneimittelverordnung in der gesetzlichen Krankenversicherung (IAGKV) erstellten „Vorschlagsliste verordnungsfähiger Arzneimittel“ wurden als Basis für die Aufnahme der homöopathischen „Zubereitungen“ (im Referentenentwurf als „Wirkstoffe“ bezeichnet) in Anhang 2 die in der AMIS-Datenbank des BfArM vorliegenden Daten der „verkehrsfähigen Arzneimittel“ verwendet. Nach der vorgelegten Liste sind die Daten in der Datenbank offensichtlich entweder nicht vollständig oder bei der Übertragung in die Vorschlagsliste sind Fehler unterlaufen (s. *Beispiel 1*).

Beispiel 1: Der Wirkstoff Mercurius solubilis Hahnemanni ist sowohl im Rahmen von 7 erteilten Einzelmittel-Registrierungen als auch als Bestandteil einer nach § 105 AMG zugelassenen fixen Kombination (Graphites Pentarkan) beim BfArM erfasst und müsste somit in der AMIS-

Datenbank enthalten sein. Er fehlt aber auf der Vorschlagsliste bzw. in der Arzneimittel-Positivliste.

Darüber hinaus kann die AMIS-Datenbank keine vollständige Erfassung der Wirkstoffe für die Arzneimittel-Positivliste bieten, da es für homöopathische Arzneimittel neben der Zulassung nach § 21 AMG bzw. § 105 AMG bzw. der Registrierung nach §§ 38, 39 AMG bzw. § 105 AMG zwei weitere rechtliche Möglichkeiten der Verkehrsfähigkeit gibt, bei denen kein Eintrag in der AMIS-Datenbank des BfArM erfolgt. Dies sind zum einen die Inanspruchnahme einer Standardregistrierung und zum anderen die Möglichkeit, die durch § 38 Satz Abs.1 Satz 3 AMG gegeben ist. Damit ist die für die Vorschlagsliste gewählte Datenbasis für die Wirkstoffauswahl unvollständig.

Insbesondere die homöopathischen Wirkstoffe, die der Regelung nach § 38 Satz Abs.1 Satz 3 unterliegen, d. h. die selten verordneten, sind vielfach nicht in der AMIS-Datenbank aufzufinden, da sie weder als Einzelmittel noch als Bestandteil einer fixen Kombination über die entsprechenden Verfahren angemeldet sind. Die Mitgliedsfirmen des BPI und führenden Hersteller homöopathischer Arzneimittel in Deutschland haben allerdings eine große Zahl dieser Wirkstoffe seit vielen Jahrzehnten im Handel, belegt über die entsprechende Anzeige als im Verkehr befindliche Fertigarzneimittel nach Artikel 3 § 7 Abs. 2 Satz 1 AMG von 1978. Sie gelten daher in der homöopathischen Therapierichtung als bekannt und stellen einen wesentlichen Teil des homöopathischen Arzneyschatzes dar. Da sie hinsichtlich ihres Einsatzes in der homöopathischen Therapie den gleichen Beurteilungsbedingungen unterliegen wie die in der AMIS-Datenbank enthaltenen Wirkstoffe, ist der BPI der Auffassung, dass auch diese Stoffe in die Positivliste aufgenommen werden müssen.

Zahlreiche homöopathische Wirkstoffe sind aufgrund der langjährigen Tradition und der z. T. über 200-jährigen Verwendung unter verschiedenen Synonymbezeichnungen in den Werken der homöopathischen Literatur (Arzneimittellehren, homöopathische Repetitorien, Aufberei- tungsmonographien der Kommission D, Homöopathisches Arzneibuch [HAB]) zu finden. So variierte auch die Namensgebung im HAB, die vielfach für die Wirkstoffbezeichnung ausschlaggebend ist, über die Jahre und führte zu mehrfachen Umbenennungen der Wirkstoffe. Einige der Synonymbezeichnungen wurden im Anhang 2 schon berücksichtigt.

Um für alle gelisteten Wirkstoffe eine eindeutige Zuordnung im Hinblick auf die vertragsärztliche

Verordnungsfähigkeit auch für „Nicht-Homöopathie-Spezialisten“ in den abrechnungsrelevanten Institutionen zu ermöglichen, sollten weitere gängige Synonymbezeichnungen aufgenommen werden. In diesem Zusammenhang sieht der BPI die Aufnahme von Synonymen zu schon gelisteten Wirkstoffen als notwendig an.

Ein weiterer Punkt, der besonders im Hinblick auf die zu erstellende Fertigarzneimittelliste von Bedeutung ist, betrifft die Identifizierung homöopathischer Wirkstoffe bzw. die Frage, ob sich unter verschiedenen Bezeichnungen gleiche Ausgangsstoffe verbergen. Vor allem für Wirkstoffe, für die keine HAB-Monographien existieren, wird häufig der Name des Wirkstoffes spezifiziert, z. B. durch weitere Pflanzennamen oder die Ergänzung des verwendeten Pflanzenteils sowie der Herstellungsvorschrift, was bei der Listung der Wirkstoffe überwiegend nicht berücksichtigt wurde.

Beispiel 2: Bambusa = Bambusa arundinacea et/aut Bambusa vulgaris e summitatibus recentibus (HAB, Vorschrift 2) oder Digitalis lanata = Digitalis lanata e foliis siccatis (HAB, Vorschrift 4a)

Für Nicht-Fachleute ergibt sich daraus häufig die Frage nach der Vergleichbarkeit der einzelnen Wirkstoffe. Insofern ist die Arzneimittel-Positivliste in vielen Fällen nicht eindeutig.

Anhang 2 der Arzneimittel-Positivliste enthält eine Reihe von Schreibfehlern (s. *Beispiel 3*), die insbesondere im Hinblick auf die teilweise schwierigen Wirkstoffnamen bzw. die relativ große Zahl von Synonymbezeichnungen in der Homöopathie (s. Punkt 2) das Auffinden bzw. die Zuordnung von Wirkstoffen erschweren.

Diese Punkte führen zu Unklarheiten, erschweren den Umgang mit der Arzneimittel-Positivliste und führen gegebenenfalls zu Fehlern in der Umsetzung. Damit stellt sich aus unserer Sicht die Notwendigkeit einer nochmaligen fachlichen Überprüfung auf Stimmigkeit der bisherigen Einträge in diese Liste seitens des BMGS.

Um mögliche Listenausschlüsse von homöopathischen Präparaten der BPI-Mitgliedsfirmen als Folge nicht übereinstimmender Schreibweisen mit den Wirkstoffen in der Arzneimittel-Positivliste auszuschließen, ist von den betroffenen Herstellern im Einzelfall daher jeweils die Aufnahme dieser Wirkstoffe in den Anhang 2 der Arzneimittel-Positivliste zu beantragen.

Beispiel 3: Plarium chloratum statt Platinum chloratum ⇒ führt zu Fehlern in der alphabetischen Auflistung und damit ggf. zum Nichtauffinden der Wirkstoffe; ebenso Heracleum sphondylium statt Heracleum spondylium oder Trennfehler, z. B. Sanguis orba officinalis statt Sanguisorba officinalis

Die Vorschlagsliste der verordnungsfähigen Arzneimittel des IAGKV bzw. des darauf aufbauenden Referentenentwurfs des AMPOLG berücksichtigen in keiner Weise fachlich zu Unrecht, dass es arzneimittelrechtlich zwei Gruppen von homöopathischen Präparaten gibt. Dabei handelt es sich zum einen um Arzneimittel mit definiertem Wirkstoff bzw. fixer Wirkstoffkombination, die gemäß § 21 AMG bzw. § 105 AMG mit Indikationsangabe (nach)zuzulassen sind. Diese Präparate tragen zur Verdeutlichung der spezifischen homöopathischen Wirkweise wie in der Vorschlagsliste angegeben, vor der Indikationsangabe den Zusatz „Die Anwendungsgebiete entsprechen dem homöopathischen Arzneimittelbild. ...“.

Diese Arzneimittel tragen in der Regel einen spezifischen Namen bzw. ein Warenzeichen.

Die zweite Arzneimittelgruppe wird gemäß §§ 38, 39 AMG ohne Angabe eines Indikationsgebietes registriert. Diese Arzneimittel tragen dementsprechend den Hinweis „Registriertes Arzneimittel, daher ohne Angabe einer therapeutischen Indikation“.

Die unterschiedlichen rechtlichen Gegebenheiten spiegeln sich in Anhang 2 bisher nicht wieder. Präparate, die nicht den Wirkstoffnamen in der Bezeichnung tragen, sind somit nicht auffindbar.

Aus der Vorschlagsliste des IAGKV bzw. den dort genannten Begründungen geht außerdem nicht hervor, warum von einer spezifischen Aufnahme der fixen Wirkstoffkombinationen in den Anhang 2 abgesehen wurde und diese nur im Rahmen der Einzelnennung der Wirkstoffe erfasst werden. Dies ist im Hinblick auf die in den Hauptteil und den Anhang 1 der besonderen Therapierichtung Phytotherapie aufgenommenen Kombinationen nicht nachvollziehbar, da hier ausdrücklich fixe Kombinationen gelistet sind.

In der Therapie hat die Anwendung der fixen Kombinationen homöopathischer Wirkstoffe seit vielen Jahrzehnten eine wichtige Bedeutung. Den Kriterien der besonderen Therapierichtung "Homöopathie" wird durch die Aufnahme auch homöopathischer Kombinationen besonders Rechnung getragen. Es handelt sich bei den fixen Kombinationen wie oben gesagt vor allem um Arzneimittel,

die mit bestimmter Indikationsangabe zugelassen sind oder für die ein Antrag auf Nachzulassung gestellt wurde.

Aufgrund der Vielzahl der homöopathischen Wirkstoffe in Verbindung mit der unter den Punkten 2 und 3 beschriebenen Problematik der Wirkstoffbezeichnungen ist es aus unserer Sicht gerade für die beabsichtigte „unverzögliche Bekanntgabe der Fertigarzneimittelliste“ von großer Bedeutung, auch die verordnungsfähigen fixen Wirkstoffkombinationen schon im Rahmen der Arzneimittel-Positivliste des Referentenentwurfes zu berücksichtigen und eine Überprüfung durch den pharmazeutischen Unternehmer zu ermöglichen. Ansonsten ist davon auszugehen, dass die Fertigarzneimittelliste zu Ungunsten der Unternehmen fehlerhaft sein wird.

7. Überprüfung des AMPoLGE auf Mittelstandskonformität.

Der BPI fordert die Bundesregierung auf, gemäß ihrer Koalitionsvereinbarung vom 16. Oktober 2002 und auf der Grundlage des Antrags der Regierungsfractionen vom 08. 03. 2001 „Neue Mittelstandspolitik – Motor für Beschäftigung und Innovation“ BT-Drs. 14/5485 mittelständische Belange bei Regulierungsmaßnahmen schon während des Gesetzgebungsverfahrens unter Einbeziehung der Betroffenen zu berücksichtigen.

Dies ist hinsichtlich des vorgelegten Referentenentwurfes augenscheinlich nicht erfolgt.

Der BPI weist ausdrücklich darauf hin, dass auf dem Weg zu mehr Wettbewerb zu beachten ist, dass unter Umständen partielle Deregulierungen aufgrund der Fragmentierung der Märkte und der Monopolnachfrage durch die GKV zu schlechteren Ergebnissen führen können als der Status Quo. Der BPI fordert Planungssicherheit statt Interventionismus! Eine mittelstandskonforme Gesundheitspolitik erfordert eine Kontinuität der Rahmenbedingungen. Der BPI schließt sich zwei zentralen Aussagen des im Dezember 2001 im BMWi vorgestellten DIW-Gutachtens über den Gesundheitsmarkt an:

Der Markt für Gesundheitsleistungen ist auf absehbare Zeit ein Wachstumsmarkt. 2. Der Ausgabenanteil der Gesetzlichen Krankenversicherung ist im Verhältnis zum BIP nicht wesentlich angestiegen. Die Beitragssatzprobleme der GKV sind primär ein Problem der im Vergleich zur Nachfrage stagnierenden Beitragsbemessungsgrundlage aber auch ein Problem der Belastung des Systems der gesetzlichen Krankenversicherung mit versicherungsfremden Leistungen. Eine Lösung

der Finanzierungsprobleme der GKV ist nur über eine strukturelle Reform zu erreichen, die diesen Missstand behebt. Der Wettbewerb unter den marktwirtschaftlich organisierten Leistungserbringern im Gesundheitswesen sollte durch eine aktivere Mittelstandspolitik gesichert werden. Dazu sollte überlegt werden, Mittelstands- und Forschungsförderprogramme auf die Besonderheiten der Branche auszurichten. Der pharmazeutische Mittelstand findet sich hier oftmals nicht wieder.

Der BPI weist den Gesetzgeber darauf hin, dass der vorgelegte Entwurf eines Arzneimittel-Positivlistengesetzes entscheidend für die Markt- und Entwicklungsmöglichkeiten der Unternehmen ist. Er schlägt sich direkt in den Planungen und Betriebsergebnissen pharmazeutischer Unternehmen nieder. In besonderem Maße sind standortgebundene Unternehmen von den Rahmenbedingungen und deren Änderungen betroffen. Dies hat mehrere Ursachen:

- Die unternehmensbezogene Betroffenheit und damit das Unternehmensrisiko der Auswirkungen einzelner gesetzlicher Maßnahmen ist ungleich höher, da die Anzahl der Hauptumsatzträger im Vergleich zu Großunternehmen geringer ist.
- Trotz starker Exportaktivität ist der Hauptunternehmenssitz - und oft auch alle Produktionsstandorte - innerhalb Deutschlands.

Weder die GKV-Selbstverwaltung noch der Staat können Wirtschaftlichkeitspotenziale im Bereich der marktwirtschaftlich organisierten Leistungserbringer besser realisieren als dies der Markt selbst tut.

Der BPI fordert, dass vor allem der spezifischen Situation der pharmazeutischen Industrie und insbesondere des pharmazeutischen Mittelstandes, der größtenteils nicht in der Lage ist, die erwarteten Umsatzdefizite durch Erhöhung der Produktionskapazitäten im Ausland abzufedern, Rechnung getragen werden muss.

Der BPI weist den Gesetzgeber ausdrücklich darauf hin, dass das Ziel der Solidarität in der GKV Wettbewerb und Marktmechanismen als Steuerungsmittel grundsätzlich nicht ausschließt. Im Gegenteil wird über Effizienz- und Effektivitätsgewinne dieses Ziel sogar unterstützt. Die marktwirtschaftlich organisierten pharmazeutischen Unternehmen haben Erwerbscharakter. Der Gewinnreiz ist ein Motor für den medizinisch – technischen Fortschritt im innovativen Arzneimittelsegment

und Auslöser für Preiswettbewerb dort, wo generischer Wettbewerb möglich ist. Will die Wirtschaftspolitik von den positiven externen Effekten eines innovativen, hoch-technisierten und exportintensiven Industriezweiges wie der Pharmaindustrie im Hinblick auf Wachstum und Beschäftigung profitieren, müssen die Wettbewerbspotenziale und damit die Vielfalt des Angebotes erhalten werden. Dies erfordert eine Überprüfung der gesundheitspolitischen Maßnahmen hin auf eine Mittelstandskonformität.

Aus diesen Gründen fordert der BPI, von dem geplanten Gesetz über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Verordnung Abstand zu nehmen. Wir verlangen von der Bundesregierung, auf das Arzneimittel-Positivlisten-Gesetz zu verzichten; zügig und gewissenhaft eine große Reform anzugehen, die mehr Wettbewerb ermöglicht. In einem solchen System ist für dirigistische Maßnahmen wie eine Positivliste kein Platz!

B. Medizinisch-pharmazeutische Stellungnahme

Der BPI weist darauf hin, dass der vorgelegte Entwurf unvollständig und an zahlreichen Stellen fehlerhaft ist. Es fehlt eine Vielzahl von für den Patienten wichtigen Arzneimitteln, bei denen einerseits Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sowie andererseits der therapeutische Nutzen belegt ist. Die ausführliche Stellungnahme des BPI vom 11.09.2001 ist in weiten Teilen ohne Begründung unberücksichtigt geblieben.

Nachstehend werden zunächst ergänzende grundsätzliche medizinische und Kritikpunkte am Entwurf der Arzneimittelpositivliste dargestellt (Abschnitt A). Daran schließen sich zusammenfassende Stellungnahmen zu bestimmten Indikationsbereichen bzw. exemplarische Ausführungen zu unvollständigen Anwendungsgebieten an (Abschnitt B mit weiteren Anlagen), die aber nicht abschließend sind.

1. Grundsätzliche medizinische Kritikpunkte des BPI

- Der BPI hält eine Liste verordnungsfähiger Arzneimittel (sog. Positivliste) in der GKV für ein medizinisch nicht sachgerechtes Instrument. Eine Verbesserung der Versorgungsqualität der Versicherten wird damit unter Berücksichtigung des zu weiten Teilen bereits abgeschlossenen Nachzulassungsverfahrens nicht erreicht.
- Der vorgelegte Entwurf gewährleistet den Versicherten der GKV nicht mehr die für eine individuelle Prophylaxe und Therapie notwendigen Arzneimittel.
- Die Ein- und Ausschlusskriterien sind medizinisch nicht eindeutig. Es können verlässliche Aussagen über den Erstattungsstatus eines Arzneimittels unmittelbar aufgrund der medizinischen Kriterien nicht getroffen werden.
- Der Listenentwurf wird der für den Patienten notwendigen Vielfalt des Arzneimittelangebotes nicht gerecht. Was für einen Patienten eine „zweckmäßige therapeutische Alternative“ darstellt, kann für einen anderen ein allergiebedingtes Risiko bis hin zum allergischen Schock bedeuten.
- Die Prüfung der Wirksamkeit von Arzneimitteln erfolgt in der Zulassung aufgrund klarer Kriterien, nämlich Evidenz-basiert. Insgesamt ist aber nicht das Arzneimittelangebot das Problem, sondern der Umgang mit Arzneimitteln. Hier ist also vor allem die Verordnungs- und Anwendungsqualität zu verbessern.
- Anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial, das insbesondere die Erfahrungen bei der Anwendung des jeweiligen Arzneimittels einbezieht, ist zu berücksichtigen, zumal es für die Nutzenbetrachtung gar nicht allein auf klinische Studien ankommt.
- Eine Vielzahl pflanzlicher Arzneimittel erfüllt die gleichen Qualitäts- und Wirksamkeitsstandards wie chemisch-definierte Arzneimittel. Sie stellen in der jeweiligen Indikation eine gleichwertige Alternative in der Behandlung dar und erfüllen somit die Hauptforderung für die Aufnahme in den Hauptteil. Insoweit ist bereits die gesetzliche Vorgabe einer Aufgliederung in Hauptteil und Anhang fragwürdig und wenig anwenderfreundlich.
- Die Bewertung von Kombinationspräparaten ist einseitig und sachlich nicht nachvollziehbar. Die positiven Effekte, auch hinsichtlich der Anwendungssicherheit sind nicht berücksichtigt. Vor allem bleiben die Besonderheiten bestimmter Anwendungsgebiete nicht berücksichtigt. Wichtige Behandlungsmöglichkeiten für den Patienten sind dadurch ausgeschlossen (insbesondere im Bereich Dermatika und Ophthalmika).

- Besonders betroffene Gruppen: Antiseptika, Dermatika, Osteoporose-Mittel, Otologika, pädiatrische Arzneimittel, Kombinationspräparate und z.T Vitamine und Mineralstoffe.
- Arzneimittel für die Pädiatrie müssen in der Vorschlagsliste ergänzt werden, um Kinder hinreichend medizinisch behandeln zu können. Dies gilt auch für die gemäß § 34 Abs. 1 SGB V für Erwachsene ausgeschlossenen Arzneimittel, weil sie zur Behandlung geringfügiger Gesundheitsstörungen bestimmt sind, da § 34 Abs. 1 SGB V durch die Verabschiedung einer Positivliste nicht aufgehoben wird.

2. Unklare Aufnahmekriterien / Ausschlusskriterien im Entwurf des AMPoLGE

Die genannten Aufnahmekriterien / Ausschlusskriterien für die Positivliste in §2 Abs. 6 AMPoLG enthalten eine Vielzahl medizinisch unklarer Begriffe:

Arzneimittel sind aufzunehmen, wenn sie den folgenden Anforderungen genügen:

- Arzneimittel, die für eine zweckmäßige, ausreichende und notwendige Behandlung, Prävention oder Diagnostik von Krankheiten oder erheblichen Gesundheitsstörungen geeignet sind;
- Voraussetzung für diese Eignung ist ein mehr als geringfügiger therapeutischer Nutzen, gemessen am Ausmaß des erzielbaren therapeutischen Effekts;
- Den indikationsbezogenen Bewertungen sind jeweils einheitliche Urteilsstandards zu Grunde zu legen;
- In die Bewertungen einzubeziehen sind Qualität und Aussagekraft der Belege, die therapeutische Relevanz der wissenschaftlichen Erkenntnisse und die Erfolgswahrscheinlichkeit der therapeutischen, präventiven oder diagnostischen Maßnahme.

Nicht aufzunehmen sind Arzneimittel,

- die für geringfügige Gesundheitsstörungen bestimmt sind,
- die für das Therapieziel oder zur Minderung von Risiken nicht erforderliche Bestandteile enthalten oder
- deren Wirkung wegen der Vielzahl der enthaltenen Wirkstoffe nicht mit ausreichender Sicherheit beurteilbar ist.

Für die Interpretation dieser Begriffe wurden einheitliche Urteilsstandards nicht entwickelt. Sie sind weder in den einleitenden Erläuterungen dargestellt, noch in der Liste erkennbar.

Beispiel:

- Nicotinersatzprodukte zur Behandlung der Raucherentwöhnung sind im Gegensatz zu Mitteln zur Behandlung der Substanzabhängigkeiten wie Opiatabhängigkeit und Alkoholismus nach dem vorliegenden Entwurf der Vorschlagsliste verordnungsfähig, Mittel zur Raucherentwöhnung jedoch nicht, obwohl für die Nicotinersatzprodukte eine Vielzahl von klinischen Prüfungen vorliegen. Nicotinersatzprodukte sind zur Behandlung von Krankheiten und erheblichen Gesundheitsstörungen geeignet: Der Zusammenhang zwischen Rauchen und Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Atemwegserkrankungen sowie Fruchtschädigungen ist heute allgemein anerkannt.

Fazit:

Eine wissenschaftliche Arbeitsweise muss die angelegten Kriterien nachvollziehbar darlegen und begründen. In Ermangelung dieser grundlegenden Voraussetzungen ist auch das Ergebnis, nämlich der Entwurf der Arzneimittelpositivliste, wissenschaftlich zu hinterfragen.

3. „Den indikationsbezogenen Bewertungen sind jeweils einheitliche Urteilsstandards zugrunde zu legen“

Eine Zulassung für ein Arzneimittel wird erteilt, wenn Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durch die zuständige Bundesoberbehörde überprüft und als nachgewiesen beurteilt wurde. Die vergleichende – abstrakte - Bewertung zwischen verschiedenen therapeutischen Ansätzen ist jedoch sowohl hinsichtlich des Nutzens, insbesondere aber hinsichtlich des Risikos nur schwer durchführbar. Eine solche grundsätzliche Bewertung kann sich auch im Hinblick auf die individuelle Disposition des einzelnen Patienten umkehren. NNT- (number needed to treat) / NNH- (number needed to harm)-Relationen in Bezug auf Standardpopulationen sind ärztliche Entscheidungshilfen im Sinne externer Evidenz, jedoch keine Basis für eine individuelle Therapieentscheidung (siehe auch Nr. 7 dieser Stellungnahme).

Beispiel:

- Die verschiedenen Stoffe in der Gruppe der Fibrate werden unterschiedlich bewertet. Nur Gemfibrozil ist positiv bewertet, während die anderen Fibrate ohne klare Begründung nicht aufgenommen werden sollen. Die jüngste Diskussion zu den Wechselwirkungen des Gemfibrozil hat jedoch erneut die Notwendigkeit einer breiten Arzneimittelauswahl gezeigt. Zu berücksichtigen ist dabei insbesondere die Arzneimittelsicherheit, aber auch die hohe individuelle Variabilität in der Disposition der Patienten.

Fazit:

Arzt und Patient muss die Entscheidungsfreiheit darüber gelassen werden, was im Einzelfall für zweckmäßig erachtet wird: Was für einen Patienten eine „zweckmäßige therapeutische Alternative“ darstellt, kann für einen anderen ein allergiebedingtes Risiko bis hin zum allergischen Schock bedeuten. Der vorgelegte Entwurf weist daher gravierende therapeutische Lücken auf.

4. Beleg des therapeutischen Effektes

Wie bereits im Teil I dieser Stellungnahme aufgeführt, ist die Prüfung der Wirksamkeit (Efficacy) bereits ein Bestandteil der Zulassungsentscheidung. Gemäß § 2 Abs. 6 AMPoLGE soll diese Prüfung jedoch durch die Kommission des Instituts für Arzneimittelversorgung in der GKV im Rahmen der Prüfung der in die Vorschlagslisten aufzunehmenden Arzneimittel ein zweites Mal durchgeführt werden. Dabei wird weder ein Verweis auf die im Rahmen des Zulassungsverfahrens erfolgte Prüfung vorgenommen, noch festgehalten, dass bezüglich der arzneimittelrechtlichen und erstatungsrechtlichen Überprüfung einheitliche Urteilsstandards anzuwenden sind. Bevor der Antragsteller die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels erhält, muss er nämlich evidenzbasiert nachweisen, dass dieses Arzneimittel ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist.

Hierzu können klinische Prüfungen und bei bekannten Stoffen auch anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial sowie die Ergebnisse von Anwendungsbeobachtungen herangezogen werden. Gerade Anwendungsbeobachtungen können aufzeigen, welche Nebenwirkungen oder Probleme bei der Anwendung eines Arzneimittels in der täglichen Praxis gegeben sein können. Sie können aber auch zur Untermauerung von Indikationen herangezogen werden (s. a. „Empfehlungen zur

Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen“ des BfArM vom 12. November 1998).

Beispiel:

- Eine neue kontrollierte, offene, prospektive Studie gemäß den „Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen“ des BfArM vom 12. November 1998 zum Vergleich zweier Therapiestrategien (naturheilkundlich mit homöopathischem Kombinationspräparat versus nicht-naturheilkundlich) bei Kindern mit Otitis media. Die hier vorgelegte Studie ist unter Berücksichtigung der genannten Punkte die methodologisch durchführbare Studie zum Nachweis der angemessenen Wirksamkeit bei den beanspruchten Anwendungsgebieten.

Fazit:

Anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial, das insbesondere die Erfahrungen bei der Anwendung des jeweiligen Arzneimittels einbezieht, ist zu berücksichtigen, zumal es für die Nutzenbetrachtung gar nicht allein auf klinische Studien ankommt. Allerdings fehlen klare Kriterien für die Nutzenbewertung.

5. Arzneimittelvielfalt gibt die Grundlage für gestufte Therapie sowie Prophylaxe

Auch wurde die im SGB V vorgesehene Hinzuziehung von Experten und medizinischen Fachgesellschaften offensichtlich nur unzureichend genutzt: Viele für die Praxis wichtige Arzneimittel sind im Entwurf als negativ bewertet. Dies betrifft insbesondere die Gruppe der Antidementiva, Antisepatika, Dermatika, Otologika, pädiatrische Arzneimittel, Kombinationspräparate und z.T Vitamine und Mineralstoffe.

Erst die Arzneimittelvielfalt gibt die Grundlage für eine gestufte und auf die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten bezogene Behandlung. Eine Pharmakotherapie von subklinischen und leichten bis mittelgradigen Verlaufsformen von Krankheiten verringert das Risiko einer Chronifizierung, Rezidivbildung und Progression. Dies spiegelt sich folgerichtig in abgestuften Therapieleitlinien für verschiedene Indikationsbereiche wieder. Dabei sind auch Neben- und Wechselwirkungsprofile zu berücksichtigen.

Bei vielen zunächst als geringfügig bezeichneten Erkrankungen besteht die Möglichkeit durch eine preiswerte medikamentöse Therapie Verschlimmerungen zu verhüten und krankheitsbedingte Ausfallzeiten zu verringern bzw. zu vermeiden. Arzneimittel zur Prophylaxe haben einen hohen Stellenwert, wie dies auch durch die Einrichtung eines „Deutschen Forums Prävention und Gesundheitsförderung“ eindrucksvoll dokumentiert wird.

Beispiel:

- In diesem Zusammenhang ist auf die Stellungnahme der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V. vom 09.12.2002 hinzuweisen. Hierin wird die Notwendigkeit betont, dass in der GKV versicherte hautkranke Patienten auch nach Einführung der Arzneimittel-Positivliste bestmöglichst mit geeigneten Dermatherapeutika versorgt werden müssen und dass in dem Entwurf eine Reihe von wichtigen Arzneimittel in diesem Bereich fehlen (z. B. Kombi-

nationen von Glukokortikoiden mit Antiinfektiva, Balneotherapeutika, aber auch wirkstofffreie Basistherapeutika). Die GD-Stellungnahme ist als **Anlage** beigefügt.

Fazit:

Die Frage der Wirtschaftlichkeit einer indikationsbezogenen Arzneimittelauswahl unter Berücksichtigung der jeweiligen Patientensituation kann mit einer Vorschlagsliste nicht beantwortet werden. Über den indikationsgerechten Einsatz beim einzelnen Patienten hat allein der behandelnde Arzt zu entscheiden (Therapie und Prophylaxe). Die durch die Zulassungsbehörden objektivierten Qualitätskriterien für das einzelne Arzneimittel führen durch den ärztlich veranlassten indikationsgerechten Einsatz zu der geforderten Behandlungsqualität.

5. Evidenzklassen sind kein geeignetes Kriterium zur Differenzierung hinsichtlich der Aufnahme von Arzneimitteln in die Vorschlagsliste

Evidenz-basierte Medizin (EBM) ist dadurch gekennzeichnet, dass der Arzt nach Sichtung und Gewichtung der externen Beleglage und unter Berücksichtigung der eigenen medizinischen Erfahrung die für den einzelnen Patienten am besten geeignete Therapie auswählt und anwendet. Externe klinische Evidenz kann individuelle ärztliche Erfahrung zwar ergänzen, aber nicht ersetzen.

Arzneimittel sind im Rahmen von Zulassung und Nachzulassung hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit geprüft. Die Kriterien sind in den Arzneimittelprüfrichtlinien festgelegt und sind Evidenz basiert. Dabei wird auch die lange Erfahrung mit diesen Arzneimitteln, die ihre wirksame und sichere Anwendung gewährleistet, berücksichtigt. Die Arzneimittel erfüllen somit – im Gegensatz zu vielen anderen nicht-medikamentösen Maßnahmen – die Anforderungen von EBM.

Beispiel:

- Die Wirksamkeit von Antiseptika/Desinfizientia ist belegt. Trotzdem wurden sie weitgehend als nicht verordnungsfähig bewertet. In Anbetracht der häufiger auftretenden Probleme mit Resistenzen gegenüber spezifischen Antibiotika, stellt die Einsatzmöglichkeit von Antiseptika/Desinfizientia eine sinnvolle Alternative dar.

Fazit:

Die Anforderung, dass Studien eine bestimmte Evidenzklasse erfüllen müssen – nämlich „in der Regel randomisierte klinische Studien“- führt zum Wegfall wichtiger Arzneimittel aus der GKV-Versorgung. Dies behindert eine individuelle Versorgung mit der Folge möglicher Falsch- oder Fehlbehandlungen. Anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial, das insbesondere die Erfahrungen bei der Anwendung des jeweiligen Arzneimittels einbezieht (z. B. geeignete Anwendungsbeobachtungen), ist zu berücksichtigen.

6. Gleichbehandlung der Arzneimittel hinsichtlich der Aufnahme in den Hauptteil notwendig

Pflanzliche Arzneimittel erfüllen die gleichen Qualitätskriterien wie chemisch-definierte Arzneimittel und stellen in den jeweiligen Indikationen eine gleichwertige Alternative für die Behandlung dar.

Insoweit ist bereits die gesetzliche Vorgabe einer Aufgliederung in Hauptteil und Anhang zu hinterfragen. Zulassung, Aufbereitungsmonographien, klinische Studien mit positivem Ausgang belegen die Wirksamkeit.

Da mit diesen Kriterien der Wirksamkeitsnachweis für eine Besserung bzw. Heilung von Krankheitssymptomen verbunden ist, erfüllen die Arzneimittel die Hauptforderung für die Aufnahme in den Hauptteil: ein mehr als geringfügiger therapeutischer Nutzen ist vorhanden. Aufgrund der Nutzen-Risiko-Bewertung haben Phytopharmaka vor allem in der ärztlichen Praxis innerhalb kausaler und/oder symptomatischer Behandlungsstrategien einen hohen Stellenwert.

Verordnungs-/Erstattungsregulative oder -ausschließende Maßnahmen im Rahmen listenmedizinischer, GKV-verbindlicher Regelwerke für Arzneimittel lassen in verschiedenen Indikationsbereichen (z. B. Antidementiva, Gynäkologika, Urologika) die Situation einer nebenwirkungsreicheren (und teureren) Substitutions- oder Übertherapie oder einer möglicherweise kritischen Selbstmedikation bis hin zu einem unvermeidbaren therapeutischen Nihilismus mit ärztlich nicht verantwortbaren Konsequenzen und letztendlich fraglichem Einsparungspotential entstehen. Eine Positivliste trägt unter diesen Gesichtspunkten weder zur Kostensenkung noch zur Qualitätssicherung bei.

Beispiele:

- Für einen definierten Spezialextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern liegen für die Indikation "Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten bei Stadium II nach Fontaine (Claudicatio intermittens) im Rahmen physikalisch-therapeutischer Maßnahmen, insbesondere Gehtraining" eine Vielzahl klinischer Studien vor, die zeigen, dass ein mehr als geringfügiger therapeutischer Nutzen, gemessen am Ausmaß des erzielbaren therapeutischen Effekts, erreicht wird. Dies begründet die Aufnahme in die Wirkstoffgruppe „andere periphere Vasodilatoren“ (C04AX).
- Für Myrtol liegen mehrere randomisierte, doppelblinde, plazebo- und aktivkontrollierte Multizenterstudien nach internationalem GCP-Standard vor, die nachdrücklich bestätigen, dass die Urteilsstandards für die Aufnahme von Myrtol in den Hauptteil der Arzneimittelpositivliste erfüllt sind. Gleiches gilt für die Kombination von Myrtol mit Oxytetryklin.
- Die fixe Kombination aus Troxerutin und Cumarin hat bei der beanspruchten Indikation (CVI) einen klaren therapeutischen Nutzen auch nach den Kriterien der Evidence Based Medicine durch klinische Studien belegt. Das Ausmass des erzielbaren therapeutischen Effekts konnte in Studien gezeigt werden, deren Qualität und Aussagekraft für den Nachweis des therapeutischen Nutzens eindeutig und zweifelsfrei sind.
- Die chronische Herzinsuffizienz stellt ein fortgeschrittenes Stadium bei verschiedenen kardialen und extrakardialen Erkrankungen (insbesondere KHK und arterielle Hypertonie) dar.

Ihr Verlauf ist progredient bei einer hohen Letalität. Die 5-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit von Patienten in den NYHA-Stadien II und III beträgt etwa 50 %. Nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnis gilt die symptomatische Herzinsuffizienz in jedem Stadium als behandlungsbedürftig. Insbesondere mit dem Spezialextrakt WS® 1442 aus Weißdornblättern mit Blüten, der auf einen definierten Gehalt an wirksamkeitsrelevanten oligomeren Procyanidinen eingestellt ist, konnte die Wirksamkeit in zahlreichen klinischen Studien nachgewiesen werden. Die Aufnahme in den Hauptteil der Arzneimittelpositivliste ist begründet.

- Die Ergebnisse der klinischen Prüfungen zeigen, dass mit dem Petasites-Extrakt in der prophylaktischen Behandlung der Migräne die Anfallshäufigkeit um ca. 50% abgesenkt werden kann. Die mit dem Arzneimittel zu erreichende Senkung der Anfallshäufigkeit für den einzelnen Patienten ist als klinisch hoch relevant einzustufen. Die Lebensqualität wird wesentlich verbessert, der Schmerzmittelverbrauch herabgesetzt. Petasites-Extrakt ist deshalb in den Hauptteil der Arzneimittelpositivliste aufzunehmen.
- Die chronisch-venöse Insuffizienz stellt u.a. eine erhebliche Gesundheitsstörung mit dem Risiko einer manifesten Erkrankung (ulcus cruris) dar. Die Kombination aus Mäusedornwurzelstock und Trimethylhesperidinchalkon eignet sich auf der Basis der erzielten signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse für eine zweckmäßige und ausreichende Behandlung der beanspruchten Indikationen (mehrere doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert durchgeführte Studien. Das Kombinationspräparat enthält zwei Bestandteile, deren Wirkungen mit ausreichender Sicherheit beurteilt werden können und deren Wirkansätze sich für das Therapieziel sinnvoll ergänzen. Eine Aufnahme in den Hauptteil der Arzneimittelpositivliste ist begründet.

Der vorgelegte Entwurf zeigt außerdem unterschiedliche Vorgehensweisen in der Art der Auflistung in Hauptteil und Anhängen. Im Hinblick auf Gleichbehandlung und Handhabbarkeit muss aber die Systematik im Aufbau der Positivliste insgesamt übereinstimmend sein (s. Teil I der BPI-Stellungnahme),.

Fazit:

Eine Vielzahl pflanzlicher Arzneimittel erfüllt die gleichen Qualitäts- und Wirksamkeitskriterien wie chemisch-definierte Arzneimittel. Sie stellen somit in der jeweiligen Indikation eine gleichwertige Alternative in der Behandlung dar. Sie erfüllen daher die Anforderungen für die Aufnahme in den Hauptteil. Insgesamt ist bereits die gesetzliche Vorgabe einer Aufgliederung in Hauptteil und Anhang zu hinterfragen.

8. Pauschale Negativbewertung fixer Kombinationen sachlich nicht begründet

Eine Vielzahl von Kombinationspräparate wurde nicht aufgenommen, obwohl die Ausschlusskriterien, **nicht** gegeben sind.

Beispiele:

- Fixe Kombinationen aus positiv bewerteten pflanzlichen Kombinationspartnern wurden trotz Vorliegen klinischer Prüfungen und Bewertung dieser Daten in Zulassungsverfahren nicht in den Hauptteil aufgenommen.
- Fixe Kombinationen zur Behandlung der Migräne (z. B. bestehend aus Paracetamol und Co-dein bzw. Paracetamol und Metoclopramid).
- Fixe Kombinationen im Bereich Dermatika (z. B. Glukokortikoide kombiniert mit Antinfektiva).

Fazit:

Die positiven Effekte, auch hinsichtlich der Anwendungssicherheit sind bei der Bewertung einzubeziehen. „Anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial“ ist zu berücksichtigen. Die Bewertung von Kombinationspräparaten ist wissenschaftlich kaum nachvollziehbar.

9. Arzneimittel für Kinder nicht ausreichend berücksichtigt

Im Listenentwurf wird deutlich, dass die Sachverständigen des Instituts für Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung auf kleinere Patienten- bzw. Arztgruppen und deren spezifische Indikationen selten oder gar nicht eingehen, z. B. Kinder und die Kinderärzte bzw. Dermatologen.

§ 34 Abs 1 SGB V bestimmt, dass bestimmte Anwendungsgebiete für geringfügige Gesundheitsstörungen von der Verordnung im GKV-Bereich ausgeschlossen sind; dies gilt aber nicht für Kinder und Jugendliche, bis zum 18. Lebensjahr. Die Positivliste setzt die Bestimmungen des § 34 Abs. 1 SGB V nicht außer Kraft.

Dies bedeutet, dass z. B. Arzneimittel, die für Kinder bei Erkältungskrankheiten und grippalen Infekten eingesetzt werden, weiterhin verordnungsfähig sind und daher durchgängig mit einem entsprechenden Hinweis in die Vorschlagsliste aufgenommen werden müssen (s. a. Teil I der BPI-Stellungnahme).

Beispiel:

- Cetylpyridiniumchlorid ist zur Behandlung von Entzündungen im Mund- und Rachenbereich zugelassen und auch geeignet bakterielle Sekundärinfektionen zu vermeiden. Eine Verordnungsfähigkeit zumindest für Kinder und Jugendliche muss weiterhin gegeben sein.

Fazit:

Weitere Medikamente für die Pädiatrie müssen in der Vorschlagsliste ergänzt werden, um Kinder hinreichend medizinisch zu versorgen. Dies gilt auch für die gemäß § 34 Abs. 1 SGB V für Erwachsene ausgeschlossenen Arzneimittel.

10. Probleme der Gliederung nach ATC-Code

Es ist erforderlich, Arzneistoffe, die bei mehreren Indikationen zur Anwendung kommen, durchgehend auch mehreren ATC-Codes zuzuordnen. Bei einer Vielzahl von Arzneistoffen wurde im vor-

liegenden Entwurf bereits eine entsprechende Vorgehensweise gewählt. Eine Zuordnung von Arzneimitteln zu einem einzigen ATC-Code ist medizinisch nicht sachgerecht.

Außerdem ist ein Hinweis erforderlich, dass sich bei den genannten Wirkstoffen grundsätzlich auch die jeweiligen Salze und Ester einbezogen sind; wenn medizinisch erforderlich ist eine ergänzende Nennung der Wirkstoffe gemäß Kennzeichnungsverordnung nötig.

Der Anhang Homöopathika ist hinsichtlich der zugelassenen Homöopathika mit Indikationen in die Hauptliste zu integrieren oder hilfsweise ebenfalls nach ATC – Code zu gliedern, da andernfalls die Liste für den Anwender kaum handhabbar ist (s. Teil I der BPI-Stellungnahme).

Fazit:

Falls ein Arzneimittel mehrere Indikationen aufweist, müssen diese Indikationen auch vollständig in der Positivliste dargestellt werden Die Begrenzung auf eine Indikation mit nur einem ATC-Code ist in diese Fällen medizinisch nicht sachgerecht.

Die genannten Wirkstoffe beziehen sich grundsätzlich auch auf die jeweiligen Salze und Ester.

Homöopathika mit Indikationen sind ebenfalls gemäss ATC-Code zu gliedern.

Zusammenfassende Stellungnahmen zu nicht oder nur unzureichend aufgenommenen Indikationsbereichen / Stoffen / Stoffgruppen

Akute Atemwegserkrankungen
Alpha-Liponsäure
Antidiarrhoika
Antineoplastische Mittel
Antiseptika / Desinfizientia
Antitussiva (nicht-opioide)
Antivarikosa/Venentherapeutika (C05CA54)
Beta-Sitosterin
Chloralhydrat
Dermatika
Doxapram als Surfactant-Präparat
Eisen (II)-sulfat, Folsäure (B03 Antianämika)
Fibrate
Flavoxathydrochlorid als urologisches Spasmolytikum
Gastrooesophageale Refluxkrankheit
Gichtmittel (fixe Kombination aus Allopurinol und Benzbromaron)
Helicobacter Eradikationstherapie
Homöopathika
Hormonersatztherapie (HRT)
Immuntherapeutikum, Magen-Darm-Mittel (AO7FA07; AO7FA08; AO7FA07;AO7FA08)
Infusionslösungen
Inositolnicotinat
Interleukin-2, Aldesleukin
Kalium-Magnesium-Verbindungen
Kupfer
Magnesium (A 12CC)
Meningokokkenimpfstoff
Methantheliniumbromid als Antihidrotikum
Migränemittel
Nicotin als Mittel zur Raucherentwöhnung
Ophthalmologika
Osteoporose (Fluoride und Calcitonine)
Otologika
Parenterale Ernährung
Röntgenkontrastmittel
Sekrettherapeutika
Selen
Streptokinase und Streptodornase (DO3BA50+BO6AA55) als Wundbehandlungs-mittel und Hämatologika
Terfenadin
Triamcinolon und Demeclocyclin in der Zahnheilkunde
Tropiumchlorid (oral)
Uridin- und Cytidinphosphat zur oralen und parenteralen Applikation
Vitamine
Weißdorn - Spezialextrakt

Akute Atemwegserkrankungen - Wirkstoffkombination Echinaceae purpureae radix, Echinaceae pallidae radix, Baptisiae tinctoriae radix und Thujae occidentalis herbae

Die von der Wirkstoffkombination Echinaceae purpureae radix, Echinaceae pallidae radix, Baptisiae tinctoriae radix und Thujae occidentalis herbae belegten Hauptindikationen

- „Therapie akuter und chronischer Atemwegsinfekte (viral oder bakteriell bedingt)“ und „Begleittherapie zu einer Antibiotika-Behandlung bei schweren bakteriellen Infekten, wie Bronchitis, Angina, Pharyngitis, Otitis media, Sinusitis“ sind behandlungsbedürftige Erkrankungen.

Wirkungen der Kombination sind beurteilbar

Die für die Immunmodulation verantwortlichen Inhaltsstoffe aus Echinacea purpurea, Echinacea pallida sowie Baptisia tinctoria sind Polysaccharide und Glykoproteine. Die für die immunmodulierende Wirkung relevanten Inhaltsstoffe aus Thuja gehören zur Substanzgruppe der Polysaccharide. Die immunmodulierende Wirkung des Präparates wird durch den virushemmenden Effekt von Extrakten aus Echinacea und Thuja in dem Gesamtextrakt ergänzt. Im Einzelnen werden folgende Wirkungen begründet:

- Steigerung der unspezifischen Abwehr mit erhöhter Phagozytoseleistung.
- Makrophagenabhängige Stimulation von T-Zellen (insbesondere CD-4⁺-Lymphozyten) und damit verbunden eine verstärkte Ausschüttung von Interleukin-2.
- Modulation der spezifischen Abwehr mit verstärkter Freisetzung von Zytokinen wie Interleukin-1, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- α aus aktivierten Makrophagen und Interferon.
- Beschleunigte Ausdifferenzierung von B-Lymphozyten zu antikörperproduzierenden Immunocyten (Lymphozytenstimulation) und Zunahme der Produktion von Sofortantikörpern (IgM)
- Direkter virushemmender Effekt.

Die Kombination wird begründet durch teils additiv-synergistische sowie komplementär-synergistische Wirkungen. Das zeigen auch humanpharmakologische Untersuchungen in vitro. Dabei besitzt die Kombination im Vergleich zu den Einzelkomponenten das breiteste Wirkungsspektrum (ANAWA [1995]). Alle Einzelkomponenten im Kombinationspräparat leisten einen Beitrag zur positiven Bewertung des Arzneimittels für die beanspruchten Indikationen.

In diesen Indikationsgebieten liegen außerdem GCP-konforme klinische Studien vor, die die Wirksamkeit dieses Kombinationspräparates statistisch signifikant belegen. Die Effekte sind daher auch als klinisch relevant einzustufen.

Fazit:

Die Wirkstoffkombination besitzt gegenüber einer Wirkstoff-Monoformulierung deutliche Vorteile. Sie liegen darin, dass sich die Einzelkomponenten in ihrer Wirkung bei der beanspruchten Indikation ergänzen. Alle Kombinationspartner leisten einen additiven und komplementär synergistischen Beitrag zur positiven Bewertung des Arzneimittels.

Alpha-Liponsäure (N07XB01)

Bedeutung der diabetischen Polyneuropathie

Die diabetische Polyneuropathie mit einer Prävalenz von derzeit 30% und einer Inzidenz von 2% pro Jahr ist für eine erhebliche Morbidität und erhöhte Mortalität bei Diabetikern verantwortlich. Nicht behandelt zeigt sie einen chronisch progredienten Verlauf mit potentiell schwerwiegenden Fußkomplikationen. Ein Patient mit diabetischer Polyneuropathie ist somit als Hochrisiko-Patient anzusehen. Die unmittelbare sensorische Symptomatik der Neuropathie ist für den Patienten extrem belastend, beeinträchtigt massiv das Wohlbefinden und die Fähigkeit, den Verrichtungen des täglichen Lebens nachzugehen. Die diabetische Polyneuropathie wird daher als eine schwerwiegende behandlungsbedürftige Indikation eingestuft. Ein Ausschlußgrund (geringfügige Gesundheitsstörung) für die Nichtaufnahme in die Liste liegt somit nicht vor.

Beleg von Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit

Alpha-Liponsäure ist ein nach dem AMG 1976 vielfach zugelassenes Arzneimittel mit positiver Aufbereitungsmonographie nach §25 Abs. 7 AMG vom 24.09.1990 (Bundesanzeiger vom 30.11.1990). Mit der Verabschiedung der Mustertexte zu alpha-Liponsäure (06.10.2001) wurde seitens des BfArM die Wirksamkeit anerkannt. Die therapeutische Wirksamkeit ist in zahlreichen kontrollierten Studien sowie in einer Metaanalyse mit 1258 Patienten eindeutig belegt. Alpha-Liponsäure ist die einzige zugelassene Substanz zur Behandlung der symptomatischen diabetischen Polyneuropathie in Deutschland. Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit und der therapeutischen Notwendigkeit einer Behandlung der diabetischen Polyneuropathie wird alpha-Liponsäure in den evidenz-basierten Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft sowohl zur pathogenetisch begründbaren als auch symptomatischen Therapie empfohlen.

Fazit:.

Die Therapie der diabetischen Polyneuropathie mit alpha-Liponsäure ist zweckmäßig, notwendig und durch klinische Studien ausreichend belegt. Nach den oben aufgeführten Punkten sind alle positiven Kriterien in § 2 Abs. 6 Satz 1 AMPoLG erfüllt, während die negativen Kriterien in § 2 Abs. 6 Satz 6 nicht zutreffen. Daher ist Alpha-Liponsäure in die Arzneimittel-Positivliste aufzunehmen.

Antidiarrhoika (A07FA01)
Gefriergetrocknete Milchsäurebakterien

Im Referentenentwurf vom 15. November 2002 zum Gesetz über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung ist die Gruppe der mikrobiellen Antidiarrhoika (Milchsäurebildner) im Hauptteil pauschal nicht aufgeführt. Der dem BMGS eingereichte Clinical Expert wurde unter Berücksichtigung kontrollierter, klinischer Studien erstellt und belegt eindeutig, dass eine ausreichende Qualität und Aussagekraft des wissenschaftlichen Erkenntnismaterials für den Nachweis des therapeutischen Effektes gem. § 2 Abs. 6 AMPoLG erfüllt sind.

Dabei ist insbesondere die doppelblinde plazebo- und aktivkontrollierte Studie hervorzuheben, in der insgesamt 103 Kinder im durchschnittlichen Alter von 12 Monaten entweder gefriergetrocknete Milchsäurebakterien oder Loperamid in den Verumgruppen erhielten. In dieser Studie konnte therapeutische Äquivalenz im Hinblick auf die Dauer der Diarrhö bzw. die Überlegenheit von gefriergetrocknete Milchsäurebakterien gegenüber Loperamid im Hinblick auf Rekonvaleszenzzeit gezeigt werden.

Im Referentenentwurf zur Arzneimittelpositivliste ist in der Gruppe A07 Antidiarrhoika der Wirkstoff Loperamid in der Untergruppe A07D Motilitätshemmer gelistet. Loperamid ist bei Kindern unter 2 Jahren wegen möglicher Nebenwirkungen (Ileus) kontraindiziert. Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes sind Kapseln/Pfättchen und Tabletten für Kinder zwischen 2 und 8 Jahren nicht geeignet (Musterfachinformation BfArM, 18.03.1997 – Loperamid).

Fazit:

Bei der Behandlung kindlicher Diarrhöen hat der derzeitige Referentenentwurf zum AMPoLG eine therapeutische Lücke in den Altersklassen bis 8 Jahre, die durch Arzneimittel mit gefriergetrockneten Milchsäurebakterien geschlossen werden könnte.

Antineoplastische Mittel

Thiotepa (L01AC01)

Neue Erkenntnisse zeigen die gute Wirksamkeit von Thiotepa als Chemotherapeutikum. Thiotepa ist bereits in den Leitlinien zur Therapie der Meningeosis neoplastica zur intrathekalen Chemotherapie etabliert.

Thiotepa hat einen festen Platz in Schemata zur Behandlung von Ovarial- oder Mammacarcinom, von chronischen Leukämien einschließlich ihrer Metastasierung im ZNS sowie (besonders in letzter Zeit) in der Hochdosis-Chemotherapie. Ebenso gibt es gute Erfahrungen mit der lokalen Anwendung z.B. bei Blasenkarzinomen und karzinomatösen Pleura-, Peritoneal- oder Pericardergüssen. Von Vorteil sind die Unabhängigkeit der Wirksamkeit vom Zellzyklus und die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.

Seit einigen Jahren werden sowohl in der Pädiatrie als auch in der Gynäkologie eine Vielzahl von Studien durchgeführt, mit der die Wirksamkeit von Thiotepa als notwendiger Bestandteil der Hochdosis-Chemotherapie noch weiter untersucht und belegt wurde. Thiotepa hat nur eine geringe Organ-Toxizität; es ist daher unverzichtbar und notwendig für Hochdosis-Chemotherapie-Schemata.

Fazit:

Thiotepa hat einen mehr als geringfügigen Nutzen und wird medizinisch begründet bei verschiedenen Carcinomen, auch bei Kindern eingesetzt.

Eine Ablehnung darf unter Bezug auf die Europäische Transparenz-Richtlinie nur auf Basis objektiver und überprüfbarer Kriterien erfolgen. Diese Begründung ist den antragstellenden Firmen mitzuteilen.

Antiseptika / Desinfizientia

Stoffe:

- | | |
|---|-----------------------------|
| 1. Cetylpyridiniumchlorid | (R02AA06) |
| 2. 8-Chinolinolsulfat als dermatologisches Antiseptikum | (D08A) |
| 3. Chlorhexidin als dermatologisches Antiseptikum | (D08A) |
| 4. Chlorhexidin als topisches Antiseptikum für die Mundschleimhäute | (A01AB) |
| 5. Ethacridinlactat | (G04AG10) |
| 6. Dequaliniumchlorid | (G01AX12) |
| 7. Povidon-Iod | (D08AG02, R02AA15, G01AX11) |

Grundsätzliche Bewertung:

Gerade in Anbetracht der häufiger auftretenden Probleme mit Resistenzen gegenüber Antibiotika, ist eine Behandlung mit effizienten, auf breiter Basis wirkenden Antiseptika / Desinfizientia eine echte und sinnvolle Alternative. Die aufgeführten Stoffe haben eine gut belegte Wirksamkeit bei den jeweils genannten Indikationen.

1. Cetylpyridiniumchlorid (R02AA06)

Wirksamkeit belegt

Im Gegensatz zu den Informationen einer Negativmonographie aus dem Jahr 1994 liegen eine Reihe von in vitro- und in vivo-Untersuchungen vor, die eine (überlegene) Wirksamkeit von Cetylpyridiniumchlorid bei einer antiseptischen Behandlung im Mund- und Rachenraum an pathogenetisch relevanten Keimspezies belegen.

Sowohl für ein breites Spektrum an Bakterien als auch für Pilze gibt es Wirksamkeitsnachweise. Auch gegen behüllte Viren ist Cetylpyridiniumchlorid eindeutig wirksam (u. a. asiatisches Influenzavirus). Auch wenn eine Mehrzahl der Infektionen der oberen Atemwege durch Viren ausgelöst wird, so kommt doch auch den in der Mundflora physiologisch vorkommenden Bakterien eine entsprechende Bedeutung zu. Bei einer zuverlässigen antiseptisch wirksamen Therapie kann man davon ausgehen, dass die Gefahr einer bakteriellen Sekundärinfektion bedingt z. B. durch Staph. aureus geringer wird.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in der wissenschaftlichen Literatur zahlreiche Veröffentlichungen, auch aktuellen Datums, erschienen sind, die eine effektive Wirksamkeit der Substanz Cetylpyridiniumchlorid bei einer sehr guten Verträglichkeit belegen. Gegenüber anderen Antiseptika zur Schleimhautbehandlung kann für CPC ein verhältnismäßig geringes Sensibilisierungspotential angenommen werden. Ein Beleg auch für eine positive behördliche Einschätzung ist die kürzlich erteilte Verlängerung der Zulassung von Lutschpastillen, die Cetylpyridiniumchlorid und Benzocain enthalten (Mai 2001).

Verordnungsfähigkeit bei Kindern und Jugendlichen muss weiterhin gegeben sein

Gemäss § 34 Abs. 1 SGB V muss insbesondere bei Kindern und Jugendlichen eine Anwendung bei Halsschmerzen oder auch anderen Entzündungen im Mund- und Rachenbereich weiterhin gegeben sein.

Vermeidung der Anwendung von Antibiotika

Zusätzlich können kostspieligere Komplikationen wie bakterielle Sekundärinfektionen, die mit Antibiotika behandelt werden müssen, vermieden werden.

Die therapeutische Zweckmäßigkeit der betrachteten Medikamente ist durch einfach anwendbare Arzneiformen wie Lutschpastillen und Gurgellösungen gegeben. Therapeutisch notwendig sind die Medikamente aus den o. g. Punkten heraus:

- zuverlässige Mundhöhlenantiseptik
- schnelle Schmerzlinderung durch Benzocain (wenn enthalten)
- mögliche Verhinderung bakterieller, antibiotikapflichtiger Sekundärinfektionen
- einfache Anwendung.

Fazit:

Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen und praktischen Daten ist die weitere GKV-Verordnungsfähigkeit mindestens für Patienten unter 18 Jahren sowie für Patienten, die unter Soor oder geschwürigen Erkrankungen der Mundhöhle leiden sowie nach chirurgischen Eingriffen im HNO-Bereich unbedingt gerechtfertigt. Die Aufnahme in die Vorschlagsliste ist daher begründet.

(Weitere Ausführungen: s. Kapitel Dermatika)

2. 8-Chinolinolsulfat als dermatologisches Antiseptikum (D08A)

Begründung für die Erstattung

Antiseptika haben sich über Jahrzehnte als Mittel zur Prophylaxe von Infektionen kleinflächiger Hautwunden bewährt. Es gibt wenige Mitteilungen über nicht schwerwiegende Nebenwirkungen bei gleichzeitiger breiter Anwendung. Bei der Wundheilung ist die Infektionsverhütung entscheidend. Antiseptika sind daher eine notwendige Therapieoption.

In der Leitlinie zur Therapie des Ulcus cruris bestätigt, dass lokale Antiseptika, die durch eine geringe Sensibilisierungsrate, ein breites Wirkspektrum und eine geringe Beeinträchtigung der Wundheilung charakterisiert sind, die oberflächliche Wundkontamination reduzieren.

- „Die in der Positivliste nicht berücksichtigten äußerlich anzuwendenden antimikrobiell effektiven Substanzen / Zubereitungen gehören definitionsgemäss zu den Antiseptika (Handbuch der Antiseptik, 8 Bände, Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 1981-1983, Hrsgb.: W. Weuffen, G. Berencsi, D. Gröschel, B. Kempter, A. Kramer, A. P. Krasilnikow).

Über die Grenzen, die der systemischen Anwendung antimikrobieller Mittel, insbesondere von Antibiotika gesetzt sind, hat der Rat der Europäischen Union am 15.11.2001 (Amtsblatt der Europäi-

schen Gemeinschaft 05.02.2002, L34/13-L34/14; Hyg Med 22, 405-408, 2002) entsprechende Empfehlungen herausgegeben. In Ergänzung dazu erfolgte eine Stellungnahme von B. Hornei, M. Exner und A. Kramer: Resistenz gegen Antibiotika (Hyg Med 27, 377-379, 2002).

Fazit:

Der Einsatz von Antiseptika, also von lokal anwendbaren antimikrobiell effektiven Substanzen, aus der heutigen Sicht ein unverzichtbarer Bestandteil des therapeutischen Handelns. Es ist also nicht möglich die lokale Anwendung von Antiseptika durch systemische Applikationen zu ersetzen.

3. Chlorhexidin als dermatologisches Antiseptikum (D08A)

Chlorhexidin als Antiseptikum zur Wundbehandlung ist therapeutisch zweckmäßig. Es stellt einen Teil des dermatologischen Instrumentariums dar und weist gemäß Arzneimittelzulassung eine ausreichende Sicherheit und Wirksamkeit auf. Neben kleinen Bagatellverletzungen gibt es schwerwiegendere oberflächliche Läsionen, bei denen der Einsatz antiseptisch wirkender Medikamenten therapeutisch notwendig ist und die keinesfalls geringfügige Gesundheitsstörungen darstellen.

Bei Patienten mit akutem exazerbierendem atopischem Ekzem erweist sich eine 3-tägige Behandlung mit den üblichen lindernden Mitteln in Kombination mit Chlorhexidin-getränkten Verbänden als erfolgreich. Sie sind eine effektive Behandlungsmethode für atopische Ekzeme ohne Anwendung von Corticosteroiden. Diese Form der Behandlung ist bereits in der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften zur Therapie der Atopischen Dermatitis berücksichtigt. Unter der Rubrik Topische Therapie werden als spezifische Wirkstoffe Antiseptika, speziell Chlorhexidin, genannt.

Ferner wird in der Leitlinie zur Therapie des Ulcus cruris bestätigt, dass lokale Antiseptika, die durch eine geringe Sensibilisierungsrate, ein breites Wirkspektrum und eine geringe Beeinträchtigung der Wundheilung charakterisiert sind, die oberflächliche Wundkontamination reduzieren.

Über die Grenzen, die der systemischen Anwendung antimikrobieller Mittel, insbesondere von Antibiotika gesetzt sind, hat der Rat der Europäischen Union am 15.11.2001 (Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft 05.02.2002, L34/13-L34/14; Hyg Med 22, 405-408, 2002) entsprechende Empfehlungen herausgegeben. In Ergänzung dazu erfolgte eine Stellungnahme von B. Hornei, M. Exner und A. Kramer: Resistenz gegen Antibiotika (Hyg Med 27, 377-379, 2002).

Diese Empfehlungen machen noch einmal deutlich, dass der Einsatz von Antiseptika, also von lokal anwendbaren antimikrobiell effektiven Substanzen, aus der heutigen Sicht ein unverzichtbarer Bestandteil des therapeutischen Handelns ist.

Fazit:

Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen und praktischen Daten ist eine weitere GKV-Verordnungsfähigkeit z. B. für schwerwiegende oberflächliche Läsionen, akutem exazerbierendem atopischem Ekzem und Ulcus cruris begründet.

(Weitere Ausführungen: s. Kapitel Dermatika)

4. Chlorhexidin als topisches Antiseptikum für die Mundschleimhäute (A01AB)

Antiseptika, speziell Chlorhexidin, haben sich über Jahrzehnte als Mittel zur Prophylaxe von Infektionen von kleinflächigen Hautwunden und als Mundspülung bewährt. Es gibt nur wenige nicht schwerwiegende Nebenwirkungen bei gleichzeitiger breiter Anwendung.

In der Leitlinie zur Therapie des Ulcus cruris wird bestätigt, dass lokale Antiseptika, die durch eine geringe Sensibilisierungsrate, ein breites Wirkspektrum und eine geringe Beeinträchtigung der

Wundheilung charakterisiert sind, die oberflächliche Wundkontamination reduzieren. Dies kann auch auf die Chlorhexidin-Spülung der Mundschleimhaut übertragen werden.

Fazit:

Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen und praktischen Daten ist die weitere GKV-Verordnungsfähigkeit mindestens für Patienten unter 18 Jahren gerechtfertigt. Die dahingehende Aufnahme in die Vorschlagsliste ist daher begründet.

5. Ethacridinlactat (G04AG10)

Ethacridinlactat ist als nicht ordnungsfähig eingestuft, obwohl Ethacridinlactat-haltige Arzneimittel als wirksam und sicher zu bewerten sind (seit 1940 im Handel).

Zum Beleg der Wirksamkeit von Ethacridinlactat ist auf folgende Unterlagen hinzuweisen:

- Positive Aufbereitungsmonographie (BAnz-Nr. 191 vom 11.10.1988),
- Zulassungen als Antiseptikum durch das BfArM (Ethacridinlactat Lösung 0,1 %) und
- eine Standardzulassung (6499.97.97).

Als Indikationen sind zugelassen:

- Antiseptische Spülung von Wunden und Körperhöhlen, auch zur Blasen-spülung geeignet.
- Zur Blasen-spülung bei chronischen therapieresistenten Blaseninfektionen älterer Patienten.

Fazit:

Gerade im Hinblick auf zunehmend auftretende Antibiotikaresistenzen ist es erforderlich, Alternativen zur Verfügung zu haben. Dazu ist Ethacridinlactat mit belegter Wirksamkeit und Unbedenklichkeit medizinisch geeignet. Der BPI sieht es daher als medizinisch begründet an, dass Ethacridinlactat weiterhin als GKV-verordnungsfähig in die Positivliste aufgenommen wird.

6. Dequaliniumchlorid (G01AX12)

Dequaliniumchlorid wird u.a. bei Fluor vaginalis bakterieller und mykotischer Genese, Trichomonaden, Erzielung von Keimfreiheit vor gynäkologischen Operationen und Geburten angewendet. Im vorgelegten Entwurf ist Dequaliniumchlorid nicht aufgenommen. Kürzlich wurden neue *in vitro*-Studien sowie 2 klinische Studien durchgeführt, darunter eine kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie. Die Studien zeigen deutlich die antimikrobielle Wirkung von Dequaliniumchlorid und seine klinische Wirksamkeit bei Vaginalinfektionen verschiedener Ätiologie. Der therapeutische Effekt von Dequaliniumchlorid ist daher belegt. Die genannten Indikationen stellen ausserdem keine geringfügigen Gesundheitsstörungen dar.

Fazit:

Gerade in Anbetracht der häufiger auftretenden Antibiotika-Resistenzen, ist eine Behandlung mit einem effizienten, auf breiter Basis wirkenden Antiseptikum wie Dequaliniumchlorid eine echte und sinnvolle Alternative. Dequaliniumchlorid hat eine gut belegte Wirksamkeit bei den genannten Indikationen. Der BPI sieht es daher als medizinisch begründet an, dass Dequaliniumchlorid als GKV-verordnungsfähig in die Positivliste aufgenommen wird.

8. Povidon-Iod (D08AG02, R02AA15, G01AX11)

Povidon-Iod wird als Antiseptikum in verschiedenen Indikationsbereichen eingesetzt:

- Dermatologisches Antiseptikum und Desinfizienz Antiinfektivum (D08AG02): als verordnungsfähig bewertet,
- Antiseptisches Halsschmerzmittel, z. B. bei Patienten mit gestörter Abwehr (R02AA15): als verordnungsfähig bewertet
- Als gynäkologisches Antiinfektivum (G01AX11): als nicht verordnungsfähig bewertet.

Povidon-Iod hat u. a. die Indikation „spezifische und unspezifische Infektionen der Scheide, Scheideninfektionen durch Trichomoniasis vaginalis und Candida albicans“. Diese Indikationen stellen keine geringfügigen Gesundheitsstörungen dar. Bei typischen Infektionen der Scheide, wie Trichomoniasis, bakterieller Vaginose und Candidiasis, steht eine spezifische antimikrobielle Behandlung mit entsprechenden Wirkstoffen (z. B. Metronidazol, Clotrimazol) im Vordergrund.

Darüber hinaus ist aber zu berücksichtigen, dass die Abheilungsraten zwischen 70 und 90 % keineswegs befriedigend sind und dass die Zahl chronisch-rezidivierender Vaginalinfektionen zunimmt.

Bei rezidivierenden Infektionen und auch bei sogenannten unspezifischen Infektionen, bei denen ein Erregernachweis nicht geführt werden kann, ist die Behandlung mit unspezifischen, aber breit wirksamen Antiseptika (PVP-Iod) indiziert, um die betreffenden Patientinnen nicht unnötig mit hochpotenten Arzneistoffen, wie z. B. Metronidazol, zu belasten. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die Behandlung mit Metronidazol zeitlich limitiert ist.

Auch hier ist das Problem der Antibiotika-Resistenzen in der Bewertung zu berücksichtigen.

Fazit:

Bei rezidivierenden und bei unspezifischen vaginalen Infektionen kann auf die Behandlung mit PVP-Iod nicht verzichtet werden. Sie ist zweckmäßig, ausreichend und notwendig und erfüllt daher die Anforderungen des SGB V. Der BPI sieht auch hier die Aufnahme in die Positivliste als begründet an.

Es fehlt eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung, warum PVP-Jod bei diesen Indikationen von der Positivliste ausgeschlossen werden soll.

Antitussiva (nicht-opioide):

Eprazinon (R05CB04)

Im Entwurf der wirkstoffbezogenen Vorschlagsliste verordnungsfähiger Arzneimittel werden im Abschnitt V.2. (Antitussiva) ausschließlich Opioid-Derivate aufgeführt. Zu dem nicht-opioiden Antitussivum Eprazinon liegt eine positive Monographie (BAnz. Nr.2 vom 6.1.1993) vor, die seine Wirksamkeit in der Indikation Reizhusten belegt.

Therapeutischer Nutzen

Die Anwendung opioider Wirkstoffe ist mit einem breiten Spektrum Sicherheits-relevanter Einschränkungen behaftet. Dies schlägt sich in umfangreichen Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen dieser Substanzen bzw. Präparate nieder, und grenzt die Anwendung opioider Antitussiva nicht unerheblich ein. Die zu einem Teil der im Entwurf der wirkstoffbezogenen Vorschlagsliste verordnungsfähiger Arzneimittel aufgenommenen opioiden Antitussiva erschienenen Monographien (zu Codein und Hydrocodon) nennen Ateminsuffizienz, Atemregulationsstörungen, Störungen der Atemfunktion als Ausschlußgründe für eine Behandlung mit diesen Substanzen. Voraussetzung für die Anwendung von Hydrocodon ist, dass der Husten nicht durch andere Maßnahmen unterdrückt werden kann. Dies schließt auch Therapieversuche mit nicht-opioiden Antitussiva ein.

Ein weiterer wichtiger Grund für den Ausschluß von der Behandlung mit opioiden Antitussiva stellt die Opioid-Abhängigkeit bzw. die Suchtgefährdung dar. Im Alltag der ärztlichen Praxis kann diese Anwendungsbeschränkung zu erheblichen Problemen führen, da der behandelnde Arzt trotz gegebener Indikation mit einer mißbräuchlichen Anwendung der Opioid-Derivate rechnen muß.

Günstiges Nebenwirkungsprofil

Auch hinsichtlich des Nebenwirkungsrisikos bestehen beträchtliche Unterschiede zwischen opioidhaltigen Präparaten und nichtopioiden Antitussiva. Dies betrifft sowohl die Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen als auch die Gefährdung des behandelten Patienten durch teilweise schwerwiegende Nebenwirkungen. Gastrointestinale UAW wie Übelkeit, Erbrechen und Obstipation treten bei Hydrocodon, Codein und Dihydrocodein häufig auf. Ebenso häufig sind Kopfschmerzen und Somnolenz. Zudem muß insbesondere bei Langzeitanwendung mit psychischer und physischer Abhängigkeit von diesen Stoffen gerechnet werden, so dass es zu regelrechten Entzugssyndromen kommen kann.

Arzneimittelvielfalt im Sinne der Patienten gewährleisten

Um auch die Behandlung derjenigen Patienten zu ermöglichen, bei denen auf Grund von Gegenanzeigen bzw. Anwendungsbeschränkungen der Einsatz opioider Substanzen nicht möglich ist, müssen dem Arzt für die Behandlung des Reizhustens Alternativen in Form von nichtopioiden Antitussiva zur Verfügung stehen. Dasselbe gilt im Falle des Auftretens von teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen, die einer Weiterbehandlung mit opioiden Wirkstoffen im Wege stehen.

Fazit:

Die Wirksamkeit des nicht-opioiden Antitussivums Eprazinon in der Indikation Reizhusten ist bestätigt; es liegt eine neuere positive Aufbereitungsmonographie vor. Um auch die Behandlung derjenigen Patienten zu ermöglichen, bei denen auf Grund von Gegenanzeigen bzw. Anwendungsbeschränkungen der Einsatz opioider Substanzen nicht möglich ist,

müssen dem Arzt für die Behandlung des Reizhustens Alternativen in Form von nichtopioiden Antitussiva zur Verfügung stehen. Diese Gründe lassen es als geboten erscheinen Eprazinon in die Vorschlagsliste als weiterhin GKV-verordnungsfähiges Arzneimittel aufzunehmen.

Antivarikosa/Venentherapeutika (C 05 CA 54)

Die Wirksamkeit der fixen Kombination von Troxerutin und Cumarin ist zur Behandlung der chronischen venösen Insuffizienz belegt. Die chronisch venöse Insuffizienz stellt keine geringfügige Gesundheitsstörung dar.

Die folgende Tabelle zeigt jedoch, dass dieses Kombinationspräparat, gemessen anhand der Ödemreduktion (Primäres Zielkriterium der neusten und GCP-konformen Placebo-kontrollierten klinischen Studien), genauso wirksam ist wie andere als „verordnungsfähig“ beurteilten und in der Liste verordnungsfähiger Arzneimittel aufgeführten Venentherapeutika.

Studie	ATC-Code	Wirkstoff	Zahl der Patienten (n)	Dauer der Behandlung (Wochen)	Ödemreduktion (ml)
Diehm (1996)	CO5CP01	Rosskastaniensamen-Extrakt	95	12	43,7
Rehn (1996)	CO5CP01	Rosskastaniensamen-Extrakt	51	12	28,2
Kiesewetter (2000)	C05BP02	Weintraubenblätter-Extrakt	86	12	42,2
Vanscheidt (2002)	C05CP04	Mäusedornwurzelstock-Extrakt	77	12	25,5
Vanscheidt (2002)	C05CA54	Cumarin + Troxerutin (Venalot® Depot)	114	16	44,8
Diehm (1996)	-	Kompression	99	12	46,7

Die Ergebnisse unter der Therapie mit diesem Kombinationspräparat sind mit den Ergebnissen vergleichbar, die unter Kompression erzielt wurden (Diehm, 1996).

Fazit:

Die fixe Kombination aus Troxerutin und Cumarin erfüllt die Kriterien des § 2 Abs. 6 AM-PoLG; ihre Aufnahme in den Hauptteil der Liste verordnungsfähiger Arzneimittel in der vertragsärztlichen Versorgung wird daher als medizinisch begründet angesehen. Sie ist im Hinblick auf den Gleichbehandlungsgrundsatz gegeben. Eine Nichtaufnahme ist objektiv und überprüfbar zu begründen.

Beta-Sitosterin (C10AX) **Cholesterin- und Triglycerid-senkende Mittel**

β -Sitosterin verfügt über eine positive Monographie. Wissenschaftliche Erkenntnisse und Lehrbücher sehen in β -Sitosterin eine gute, nebenwirkungsarme und effektive Möglichkeit den Cholesterinspiegel kostengünstig zu senken. Vor allem bei Kindern ist dieser Cholesterinspiegel-Senker besonders geeignet. Im Rahmen der positiv monographierten Indikation handelt es sich somit um eine kostengünstige, gut verträgliche Therapieform mit hoher Compliance.

Therapeutische Zweckmäßigkeit

Beta-Sitosterin wird zur Behandlung von Hyperlipoproteinämien (spez. Typ IIa), soweit diese weder durch Änderung der Ernährung noch durch Verhaltensänderungen (z.B. Zunahme der körperlichen Aktivität und Gewichtsreduktion) ausreichend beeinflusst werden können, eingesetzt. Eine Behandlung der oben genannten Indikation ist somit zweckmäßig und äußerst sinnvoll, da auf diese Weise schwerwiegende Folgeschäden vermieden werden können und gleichzeitig die Behandlung mit nebenwirkungsreicheren und teureren Medikamenten verhindert bzw. verzögert werden kann.

Beta-Sitosterin hat daher gemessen am Ausmaß des erzielbaren therapeutischen Effekts einen mehr als geringfügigen therapeutischen Nutzen bei Krankheiten oder erheblichen Gesundheitsstörungen aufzuweisen.

Therapeutische Notwendigkeit

In den letzten Jahren steigt die Zahl der Diabetiker und Herzkranken an. Immer häufiger sind hiervon bereits Kinder und Jugendliche betroffen. Mit an der Entwicklung von Herzerkrankungen und Diabetes ist ein erhöhter Cholesterinspiegel. Beta-Sitosterin wird bei Hyperlipoproteinämien Typ II eingesetzt. Alternativ stehen Statine, Fibrate und Gallensäureaustauscherharze zur Verfügung, welche alle ein höheres Nebenwirkungspotential haben und für die Anwendung bei Kindern nur begrenzt geeignet sind. Bei Gallensäureaustauscherharzen wird Beta-Sitosterin sogar als Alternative für die Kombinationstherapie mit Statinen genannt. Eine nicht frühzeitige Behandlung kann zu schweren gesundheitlichen Schäden führen.

Ausreichende therapeutische Wirksamkeit

Beta-Sitosterin ist positiv monographiert. Diverse Veröffentlichungen zeigen seit Jahren, dass eine Behandlung mit Beta-Sitosterin vor allem am Anfang einer Hyperlipoproteinämie sinnvoll ist und zu einer deutlichen Senkung des Cholesterinspiegels führt. Bei fortschreitender Erkrankung stellt es noch immer eine bedeutende Ergänzung der Standardtherapie dar, wodurch die Therapiekosten mit Statinen, Fibraten und Gallensäureaustauscherharzen gesenkt werden können. Dabei ist zu beachten, dass Beta-Sitosterin nur wenige Nebenwirkungen aufweist, wodurch die Compliance erhöht wird. Es ist somit gerade bei Kindern besonders geeignet.

Fazit:

Nach den oben aufgeführten Punkten sind alle Kriterien in § 2 Abs. 6 Satz 1 AMPoLG erfüllt. Arzneimittel, die Beta-Sitosterin enthalten, sind daher in die Arzneimittel-Positivliste aufzunehmen. Sie stellen insbesondere für Kinder eine wichtige Alternative dar.

Chloralhydrat (N05CC01)

Im Referentenentwurf vom 15. November 2002 zum Gesetz über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung ist Chloralhydrat im Hauptteil nicht aufgeführt.

Die von betroffenen Mitgliedsfirmen eingereichten Unterlagen belegen unter Berücksichtigung publizierter und nicht publizierter klinischer Studien, dass eine ausreichende Qualität und Aussagekraft des wissenschaftlichen Erkenntnismaterials für den Nachweis des therapeutischen Effektes gem. § 2 Abs. 6 AMPoLG erfüllt sind.

Ergänzend wird auf die jüngste Ausgabe der "Essential Drugs"-List der WHO (WHO Drug Information (1999) 13, 4: 249-262) hingewiesen.. Auf Seite 250 ist Chloralhydrat im Kapitel 1.3 als Essential Drug der WHO gekennzeichnet.

Fazit:

Chloralhydrat ist ein wichtiges Hypnotikum, dessen Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit belegt ist. Es fehlt eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung, warum Chloralhydrat bei diesen Indikationen von der Positivliste ausgeschlossen werden soll.

Dermatika

D02AC01	Basistherapeutika
D02AE51	5%Harnstoff+Polidocanol
D02AB51	Zinkoxid + Lebertran
D10AF	Tetracyclin, topisch als Antibiotikum und Aknemittel
D01A, D07B	topische Kortikosteroid-Antimykotika-Kombinationen
D07C	topische Kortikosteroid-Antibiotika-Kombinationen
D08AC52	Chlorhexidindigluconat; Dexpanthenol
D10AF, D10AX, D06AX52	Antiiinfektiva zur topischen Aknebehandlung, andere topische Aknemittel
D11AB	dermatologische Balneotherapeutika
D11AF	Arzneimittel gegen Warzen
R02AA06	Cetylpyridiniumchlorid
A01AE52	Cetylpyridiniumchlorid und Benzocain
D04AX03	Bufexamac als topisches Antipruriginosum
D04	Dioxopromethazin als topisches Antipruriginosum
D06BB13	Foscarnet als antivirales Mittel zur topischen Anwendung
D01BA01	Griseofulvin als topisches Antimykotikum
D08AF01	Nitrofurazon als dermatologisches Antiseptikum
D03BA50+B06AA55	Streptokinase+Streptodormase als Wundbehandlungsmittel und Hämatologikum
D08AX01	Wasserstoffperoxid und Carbamidperoxid (Harnstoff-Wasserstoffperoxid-Additionsverbindung) als dermatologische Antiseptika
D03AC50	Kombination aus Extractum cepae, Heparin-Na und Allantoin zur Narbenbehandlung

Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen und praktischen Daten ist eine weitere GKV-Verordnungsfähigkeit dieser Arzneimittel gerechtfertigt. Eine Ablehnung darf unter Bezug auf die Europäische Transparenz-Richtlinie nur auf Basis objektiver und überprüfbarer Kriterien erfolgen. Diese Begründung ist den antragstellenden Firmen innerhalb von 90 Tagen unter Angabe der Rechtsmittel mitzuteilen.

Die Fachgesellschaften der Dermatologie, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft und der Berufsverband der Deutschen Dermatologen haben in ihrer Stellungnahme zur Positivliste vom 24.01.2000 deshalb eine Vielzahl der nachstehend genannten Substanzen als unbedingt notwendige Wirkstoffe für die dermatologische Behandlung gefordert.

Der BPI sieht es als medizinisch erforderlich an, Dermatika im Entwurf der Positivliste besser zu berücksichtigen. Es ist dringend erforderlich, die Kommission um einen Experten auf dem dermatologischen Bereich zu ergänzen.

Wirkstofffreie Basistherapeutika (D02AC01)

Zulassungsstatus:

Die betroffenen Produkte wurden hinsichtlich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von der hierfür zuständigen Behörde (BfArM) geprüft und gemäß Humankodex 2001/83/EG positiv bewertet. Die zurzeit gültigen Arzneimittelrichtlinien (17.1.b) sichern GKV-Verordnungsfähigkeit durch die gesetzliche Krankenversicherung.

Klinische / Pharmazeutische Bewertung:

Basistherapeutika erfüllen alle Anforderungen zur Versorgung der erkrankten Haut mit Feuchtigkeit und Fettbestandteilen. Darüber hinaus wurde bei der Entwicklung spezifisch darauf geachtet nur Komponenten einzusetzen, die nicht reizen und ein geringes Sensibilisierungspotential besitzen.

Therapeutischer Nutzen und Begründung für die Erstattung:

Basistherapeutika werden überwiegend bei chronischen Erkrankungen eingesetzt die kausal nicht therapiert werden können. Basisprodukte sind therapeutisch sinnvoll und zweckmäßig, weil die Haut der betroffenen Patienten neben der symptomatischen Behandlung einen Bedarf an zusätzlicher Feuchtung und Fettung aufweist, der nicht durch das Schema der wirkstoffhaltigen Medikation abgedeckt werden kann. Weiter sind die akuten Symptome selten nach einem Behandlungszyklus vollständig abgeklungen. Für die Unterbrechungsphase ist es angezeigt und notwendig, die Irritationen weiter zu beruhigen und den nächsten akuten Schub möglichst lange hinauszuzögern.

Diese sogenannte Intervalltherapie ist ein elementares Instrument in der Dermatologie. Neben der Linderung der Symptome kommt dem Einsatz wirkstofffreier Grundlagen auch eine gesundheitsökonomische Bedeutung zu, da nach Stand des Wissens auch kostenintensivere wirkstoffhaltige Präparate eingespart werden können. Durch den Einsatz von Basistherapeutika ist außerdem die Möglichkeit gegeben, die Nebenwirkungen der Langzeittherapie z.B. bei Kortikosteroiden zu reduzieren.

Fazit:

Basistherapeutika sind therapeutisch zweckmäßig. Sie sind als Teil des dermatologischen Instrumentariums medizinisch begründet und weisen gemäß Arzneimittelzulassung eine ausreichende Sicherheit und Wirksamkeit auf. Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen und praktischen Daten ist eine weitere GKV-Verordnungsfähigkeit gerechtfertigt. Eine Ablehnung darf unter Bezug auf die Europäische Transparenz-Richtlinie nur auf Basis objektiver und überprüfbarer Kriterien erfolgen. Diese Begründung ist den antragstellenden Firmen mitzuteilen.

Harnstoff (D02AE51) + Polidocanol

Indikationsbereiche und Zulassungsstatus

Harnstoff-Polidocanol Externa sind zur unterstützenden Therapie bei Dermatosen mit sebestatischer und juckender Haut indiziert. Beispiele für häufig vorkommende klinische Indikationen sind

atopische Ekzeme, Exsikkationsekzeme und Psoriasis Diese Erkrankungen stellen keine geringfügigen Gesundheitsstörungen dar.

Die betroffenen Produkte wurden hinsichtlich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von der hierfür zuständigen Behörde (BfArM) geprüft und zugelassen. Weitere Zulassungen innerhalb und außerhalb der EU liegen vor. Dort sind die Produkte erstattungsfähig. Die gültigen Arzneimittelrichtlinien sichern ebenfalls die GKV-Verordnungsfähigkeit.

Klinische / Pharmazeutische Bewertung:

- Adaption im Hinblick auf die Zusammensetzung an die Anforderungen der pathologisch veränderten trockenen, juckenden Haut.
- Sinnvolle Kombination aus feuchtigkeitsregulierendem (Harnstoff) und juckreizlinderndem (Polidocanol) Wirkstoff, welche den erwähnten circulus vitiosus aus trockener Haut, Juckreiz, Kratzen, Infektionen und Entzündungen beeinflusst. Daraus resultiert eine therapeutische Zweckmäßigkeit der Produkte.
- Aufgrund der sehr guten Verträglichkeit eignet sich die Harnstoff-Polidocanol Kombination insbesondere auch zur Therapie trockener, juckender Dermatosen bei Kindern. Der Einsatz ist hier als therapeutisch notwendig einzustufen, da sich die Anwendung von Therapieformen, die mit massiven Nebenwirkungen einhergehen, bei diesem Patientenkontext verbietet.
- Hohe Wirtschaftlichkeit auch aufgrund des Einsparungspotentials an spezifischen, nebenwirkungsbelasteten Therapeutika wie Kortikoidexterna.

Kombination begründet

Der therapeutische Nutzen einer Kombination aus 5% Harnstoff und 3% Polidocanol wurde in klinisch-experimentellen Studien belegt. Zusammenfassend konnten folgende Ergebnisse erzielt werden:

- signifikante Erhöhung der Hautfeuchtigkeit
- antipruriginöse Wirkung
- lokalanästhetische Wirkung
- langanhaltende Hautfettung

signifikant überlegene Juckreizlinderung im Vergleich mit einer linolsäurehaltigen Fettcreme. Für die als Arzneimittel zugelassene Harnstoff-Polidocanol Kombination wurde gezielt eine 5%ige Harnstoffkonzentration gewählt. Klinische Vorprüfungen während der Entwicklung belegten, dass 10 %ige Harnstoffzubereitungen bei einem Teil der Patienten zu nicht tolerablen Irritationen führten. Die gute Verträglichkeit der Kombination ist jedoch ein wichtiger Aspekt, da das Externum aufgrund der Indikationsstellung überwiegend an Patienten mit empfindlicher Haut eingesetzt wird.

Anwendung bei Kindern

Aufgrund der sehr guten Verträglichkeit eignet sich die Harnstoff-Polidocanol Kombination insbesondere auch zur Therapie trockener, juckender Dermatosen bei Kindern.

Fazit:

Diese Resultate untermauern den therapeutischen Effekt der Harnstoff-Polidocanol Kombination. Dabei sind die eingesetzten Konzentrationen an die spezifischen Bedürfnisse trockener, juckender Dermatosen adaptiert. Durch die Anwendung dieser Kombination können Kortikoidexterna eingespart werden. Die Wirtschaftlichkeit dieser Kombination ist gegeben.

Zinkoxid und Lebertran (D02AB51)

Klinische / Pharmazeutische Bewertung

Die derzeitigen Indikationen der Kombination aus Zinkoxid und Lebertran sind: Behandlung von nichtinfizierten Hautschäden, Wundsein [z.B. Windeldermatitis], Verbrennungen 1. Grades, Ausschlägen und Unterschenkelgeschwüren sowie zur Säuglingspflege und zur Pflege stark beanspruchter Haut [z.B. bei Prothesenstümpfen und nach Strahlentherapie]. Die vorliegenden Daten belegen, dass Zinkoxid (10%) in Kombination mit Lebertran ein günstiges Verträglichkeitsprofil besitzt und als eine lokal anwendbare Wund- und Heilsalbe mit vergleichsweise geringen Nebenwirkungen eingestuft werden kann. In kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Zinkoxid und Lebertran nachgewiesen werden, z. B. schmerzhafte Hautläsionen im Anogenitalbereich, wie Vulva- bzw. Perianalekzem, Rhagaden, Windeldermatitis bei Säuglingen und Kleinkindern.

Mehr als geringfügiger therapeutischer Nutzen

Erkrankungen und Schädigungen der Haut haben in den letzten Jahren ständig zugenommen und sind für die betroffenen Patienten mit einem erhöhten Leidensdruck z.B. durch Juckreiz oder Schmerzen und Entzündungen verbunden. Durch die Änderung der Bevölkerungsstruktur mit Zunahme immer älterer Menschen, deren Haut dünner, trockener und weniger heilungsfähig ist, machen Erkrankungen wie z.B. Ulcus cruris und Dekubitus Probleme nicht nur in Krankenhäusern und Altenheimen. Wichtig ist die Prophylaxe gegen das Wundliegen beim bettlägerigen Patienten. Bei Babys und Kleinkindern tritt häufig eine Windeldermatitis auf, die mit einem Topikum behandelt werden muss.

Die Anwendung einer Salbe mit Wirkstoffen, die adstringierend und desinfizierend wirken und die Granulations- und Epithelbildung beschleunigen, kann zu einer schnelleren Heilung und Linderung der Beschwerden führen. Bei einer Wirkstoffkombination muss sichergestellt sein, dass diese Kombination einen höheren therapeutischen Nutzen bringt als die Einzelsubstanzen, ohne erhöhtes Risiko von Wechsel- bzw. Nebenwirkungen.

- **Zinkoxid** verfügt über eine Reihe von pharmakologischen Eigenschaften, wie z.B. adstringierend- wundheilungsfördernd, antiphlogistisch und antimikrobiell.
- **Lebertran** wirkt granulationsfördernd und juckreizstillend und besitzt einen sehr hohen Anteil an ungesättigten Fettsäuren und den fettlöslichen Vitaminen A, D und E.

Die Kombination dieser beiden Substanzen führt zu einem Synergismus der wundheilungsfördernden Eigenschaften.

Der Nachweis der synergistischen Wirkung von Lebertran und Zinkoxid wurde in einer publizierten klinischen Studie erbracht (Hausdorf et al 1997). Der in dieser Studie klinisch relevante Therapie-vorteil ist zweifelsfrei auf die Zinkoxid-Lebertran-Kombination zurückzuführen. Dadurch ist die additive therapeutische Wirksamkeit des Lebertrants nachgewiesen.

Fazit:

Aufgrund der vorliegenden Daten ist die Schlussfolgerung gerechtfertigt, dass die Zinkoxid-Lebertran-Kombination als therapeutisch sinnvoll und effektiv zu bewerten ist und mit vergleichsweise geringen Nebenwirkungen ein günstiges Verträglichkeitsprofil besitzt. Auf der Grundlage des derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstandes wird es als begründet an-

gesehen, dass diese Kombination - genau wie andere Zinkoxid-Anwendungen - weiterhin uneingeschränkt verordnungsfähig bleiben muss.

Tetracyclin, topisch als Antibiotikum und Aknemittel (D10AF)

Zulassungsstatus:

Tetracyclin-HCl (Salbe) ist für folgende Anwendungsgebiete zugelassen: Akne, insbesondere entzündliche Formen.

Begründung für die Verordnungsfähigkeit

Lokale Antibiotika sind etablierter Bestandteil der Aknetherapie. Die am häufigsten lokal angewendeten Antibiotika sind Erythromycin, Clindamycin und Tetracyclin-HCl. Nach gängigen Lehr- und Handbüchern der Dermatologie sind Tetracycline generell für die Behandlung der Akne aufgrund ihres Wirkspektrums gegen Propioni-Bakterien und andere gängige Hautkeime, die bei den entzündlichen Formen der Akne eine Rolle spielen, geeignet. Hierzu gehört auch die topische Anwendung von Tetracyclin-HCl.

Therapeutischer Nutzen

Tetracyclin-HCl reduziert die Akne verursachenden Propioni-Bakterien, vermindert die entzündungsfördernden freien Fettsäuren durch Hemmung der Lipaseaktivität, wirkt direkt entzündungshemmend und reduziert die Keratinmasse im Infundibulum. Die topische Tetracyclin-HCl-Therapie der Akne hat im Gegensatz zur oralen Tetracyclin-Therapie keine wesentlichen unerwünschten Begleitwirkungen. Die Verträglichkeit ist auch in der Langzeittherapie mit der verwendeten Lipogel-Formulierung gut.

Kontrollierte klinische Studien belegen die Wirksamkeit und Verträglichkeit. Lokale Aknetherapie mit Tetracyclin-HCl hat neben den anderen lokal angewendeten Akne-Antibiotika ihren Platz bei leichten bis mittelschweren Akneformen.

Fazit:

Die lokale Anwendung von Tetracyclin-HCl-Salbe bei leichten bis mittelschweren Akneformen ist in bekannten Lehr- und Handbüchern der Dermatologie und Aknetherapie als gängige Therapie aufgeführt. Die verwendete Lipogel-Grundlage sichert die Stabilität des Wirkstoffs und erleichtert dessen Penetration in die Haut. Tetracyclin-HCl ist wegen seines günstigen antimikrobiellen Wirkspektrums eine unverzichtbare therapeutische Alternative wegen der bekannten Resistenzbildung von Propioni-Bakterien und superinfizierenden anderen Keimen (z.B. Staphylokokken) gegenüber Erythromycin und Clindamycin. Wegen der bekannten und nicht unerheblichen unerwünschten Begleitwirkungen der systemischen Aknetherapie mit Antibiotika (bevorzugt Tetracycline) muß für die leichteren und mittelschweren Fälle von Akne das etablierte Spektrum lokaler Antibiotika im Rahmen der GKV verordnungsfähig bleiben.

Topische Kortikosteroid-Antimykotika Kombinationen (D01A, D07B)

Klinische / Pharmazeutische Bewertung

Topische Kortikosteroid-Antimykotika Kombinationen sind indiziert zur Initialtherapie von oberflächlichen entzündlichen Dermatomykosen, die durch Dermatophyten Schimmel- und Hefepilze hervorgerufen sind, sowie von Ekzemen, die durch Pilze infiziert sind. Ihre Wirksamkeit wurde von der hierfür zuständigen Behörde (BfArM) geprüft. Sie sind zugelassen.

Stärkere Wirksamkeit als unter Monotherapie

Üblicherweise sind akute und chronische Erkrankungen des ekzematösen Formenkreises bereits allein mit einem Kortikoid-Monopräparat beherrschbar. Sind die Ekzeme jedoch bakteriell und/oder mykotisch infiziert, ist neben der Entzündungshemmung und Juckreizlinderung auch eine schnelle Infektionsbekämpfung erforderlich und **therapeutisch zweckmäßig**. Die Überlegenheit der Anwendung von kortikoidhaltigen Antimykotika besonders in der Anfangsbehandlung entzündlicher Mykosen und infizierter Ekzeme sind von einer Vielzahl von offenen und kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen worden.

Schnellere Abheilung als unter Monotherapie

Eine zusätzliche antientzündliche Wirkungskomponente beschleunigt den Heilungsprozess. In kontrollierten klinischen Studien konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Behandlungszeit zugunsten der Kombinationstherapie nachgewiesen werden. Für bestimmte Kombinationspräparate zeigte es sich, dass die Zeit bis zum subjektiven Wirkungseintritt für die Kombination im Vergleich zum Monopräparat ca. 30% kürzer ist. Ein Kombinationspräparat, das ein Glukokortikoid und eine antimykotisch wirksame Substanz enthält, kann aufgrund der höheren Wirksamkeit und des schnelleren Wirkungseintritts die Therapie für Arzt und Patienten wesentlich erleichtern.

Bessere Patient compliance

Die einfache Anwendung eines einzigen Präparates mit synergistischer, schnell einsetzender Wirkung wirkt sich in hohem Maße positiv auf die Patient compliance und den Therapieerfolg aus. Weiterhin werden Therapiefehler durch Vertauschen der Monotherapeutika unterbunden.

Kostensparnis

Die Anwendung schnell wirksamer Kombinationspräparate ist deutlich kostengünstiger als der längerfristige Einsatz mehrerer Monotherapeutika. In den Fachinformationen vieler Monopräparate ist zudem die gleichzeitige Anwendung mit anderen Topika aufgrund möglicher Wechselwirkungen der unterschiedlichen Wirk- und Hilfsstoffe untersagt, da diese zu einer Verminderung der Wirksamkeit führen können.

Beispielhaft für folgende Kombinationen:

D01AA51	Nystatin + Flupredniden; Nystatin + Triamconolon
D01AC51	Clotrimazol + Betamethason
D01AC52	Miconazol + Flupredniden
D01AC53	Econazol + Triamcinolon
D07BA01	Prednisolon + Chinolinol
D07BB01	Flumetason + Clioquinol
D07BC05	Halomatason + Triclosan

Fazit:

Die Anwendung fixer Kombinationen von Glukokortikoid und antimykotischen Wirkstoffen führt zu einer wesentlichen Erleichterung der Initialtherapie infizierter Ekzeme und entzündlicher Mykosen für Arzt und Patient. Die Kombinationstherapie ist stärker wirksam und führt zu einer schnelleren Abheilung der ekzematösen Effloreszenzen sowie belästigender Symptome wie Rötung, Schwellung und Juckreiz. Die Wirksamkeit wurde im Rahmen der Arzneimittelzulassung in ausreichendem Maße nachgewiesen.

Die therapeutische Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit von topischen Kortikosteroid-Antimykotika Kombinationen ist durch klinische Studien und gutachterliche Stellungnahmen belegt. Die Kombinationstherapie verbessert die Patientencompliance und trägt zu einer Reduzierung der Behandlungskosten bei. Eine weitere Erstattungsfähigkeit von Kortikosteroid-Antimikrobika Kombinationen ist daher gerechtfertigt.

Eine Nichterstattung dieser Präparategruppe bedeutet für die betroffenen Patienten einen massiven Rückschritt in der Behandlungsqualität.

Topische Kortikosteroid-Antibiotika Kombinationen (D07C)

Klinische / Pharmazeutische Bewertung

Topische Kortikosteroid-Antibiotika Kombinationen sind indiziert zur Therapie bakteriell infizierter Ekzeme wie z.B. zur Therapie des atopischen Ekzems. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist durch die Zulassung des BfArM belegt.

Therapeutischer Nutzen

Üblicherweise sind akute und chronische Erkrankungen des ekzematösen Formenkreises bereits allein mit einem Kortikoid-Monopräparat beherrschbar. Sind die Ekzeme jedoch bakteriell infiziert, ist neben der Entzündungshemmung und Juckreizlinderung auch eine schnelle Infektionsbekämpfung erforderlich und **therapeutisch zweckmäßig**. Das atopische Ekzem resultiert aus einer komplexen Interaktion von Umweltfaktoren und einer abnormalen Immunreaktion in genetisch prädisponierten Individuen. Die Haut von Atopikern ist in hohem Maße von Staphylococcus aureus besiedelt. Das Ausmaß der Besiedlung korreliert mit der Schwere des Ekzems. Staph. aureus scheidet ein Toxin mit Superantigenqualitäten aus, das beim atopischen Ekzem einen Circulus vitiosus aus Entzündung, verstärkter Vermehrung von Staph. aureus und daraus resultierend wiederum verstärkter Entzündung in Gang setzt und aufrechterhält. (Sönnichsen 2001).

Mit der Kombination lässt sich die Wirkung deutlich verbessern und ein nachhaltiger Erfolg erzielen. Die **therapeutische Zweckmäßigkeit** und **Notwendigkeit** der Kombinationstherapie sowie der Nachweis eines **hinreichenden therapeutischen Effektes** ist durch klinische Studien belegt.

Stärkere Wirksamkeit als unter Monotherapie

Ein topisches Antibiotikum allein verfügt z.B. bei der Therapie von akuten nässenden bakteriell infizierten Hauterkrankungen mit stark entzündlichen Begleiterscheinungen häufig nicht über eine ausreichende Bioverfügbarkeit am Wirkort. In diesen Fällen besteht die therapeutische Notwendigkeit ein kortikoidhaltiges Kombinationspräparat einzusetzen. Die Überlegenheit der Anwendung von kortikoidhaltigen Antibiotika besonders in der Anfangsbehandlung bakteriell infizierter entzündlicher Dermatosen und infizierter Ekzeme sind von einer Vielzahl von offenen und kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen worden.

Schnellere Abheilung als unter Monotherapie

Eine zusätzliche antientzündliche Wirkungskomponente beschleunigt den Heilungsprozeß. In kontrollierten klinischen Studien konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Behandlungszeit zugunsten der Kombinationstherapie nachgewiesen werden. Die Zweckmäßigkeit dieser Behandlungsform dokumentiert sich auch darin, dass bei bestimmungsgemäßer Anwendung bisher keine klinischen Hinweise auf immunsuppressive Effekte durch die Kortikoidkomponente nachgewiesen werden konnten. Der Einsatz von Kortikoiden führt zusätzlich zu einem rascheren Rückgang von unangenehmen Begleitsymptomen wie z.B. Juckreiz, Brennen, Rötung und Schuppung.

Anwendungssicherheit

Ein Kombinationspräparat, welches ein Glukokortikoid und eine antibiotisch wirksame Substanz enthält, kann aufgrund der höheren Wirksamkeit und des schnelleren Wirkungseintritts die Therapie für Arzt und Patienten wesentlich erleichtern.

Nach Raab sollten jedoch folgende Voraussetzungen für die Anwendung von Glukokortikoid-Antimikrobika-Kombinationen auf infizierten Ekzemen oder auf stark entzündeten, mikrobiell verursachten Hauterkrankungen erfüllt sein: Erste Bedingung ist die hinlängliche Sicherung der Diagnose und Indikationsstellung, da nach Anwendung von Glukokortikoiden die Diagnosefindung erschwert sein kann. Ferner darf sich kein Anhaltspunkt für das Vorliegen einer Virusinfektion ergeben. Weitere Voraussetzungen sind die exakte Instruktion und die engmaschige ärztliche Kontrolle des Patienten. Darüber hinaus muss gewährleistet sein, dass zwischen den eingesetzten Wirkstoffen keine Interaktionen bestehen, die eine Wirkungsverminderung nach sich ziehen.

In kontrollierten klinischen Studien traten in den zugelassenen Arzneimitteln keine Verträglichkeitsprobleme durch die Kombination von antimikrobiellen Wirkstoffen mit Kortikosteroiden auf. Die Rate unerwünschter Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie ist sehr gering und dauerhafte Nebenwirkungen nicht zu erwarten, da die Behandlungsdauer immer zeitlich begrenzt ist.

Bessere Patientencompliance und Kostenersparnis

Die einfache Anwendung eines einzigen Präparates mit synergistischer, schnell einsetzender Wirkung wirkt sich in hohem Maße positiv auf die Patientencompliance aus. Therapiefehler durch Vertauschen der Medikamente werden unterbunden. Die Anwendung schnell wirksamer Kombinationspräparate ist deutlich kostengünstiger einzuschätzen als der längerfristige Einsatz mehrerer Monotherapeutika. In den Fachinformationen vieler Monopräparate ist zudem die gleichzeitige Anwendung mit anderen Topika aufgrund möglicher Wechselwirkungen der unterschiedlichen Wirk- und Hilfsstoffe untersagt, da diese zu einer Verminderung der Wirksamkeit führen können.

Beispielhaft für folgende Kombinationen

D07CA03	Prednisolon+Neomycin
D07CB02	Flupredniden+Gentamycin
D07CC01	Bethametason+Fusidinsäure
D07CC02	Fluocinolonacetonid+Neomycin

Fazit:

Die Anwendung fixer Kombinationen von Glukokortikoid und antibiotischen Wirkstoffen führt zu einer wesentlichen Erleichterung der Initialtherapie infizierter Ekzeme und entzündlicher bakteriell infizierter Dermatosen für Arzt und Patient. Durch die antientzündliche Wirkung des Glukokortikoids klingen die Beschwerden rascher ab, ein nicht nur für berufstätige Patienten sehr hoch einzuschätzender Kosten- und Zeitvorteil. In den vorliegenden Studien konnten die Vorteile von Kortikosteroid-Antibiotika Kombinationen anhand definierter Zielkriterien eindeutig nachgewiesen werden. Die Kombinationstherapie ist stärker wirksam und führt zu einer schnelleren Abheilung.

Die Wirksamkeit ist im Rahmen der Zulassung geprüft; die Wirtschaftlichkeit ist gegeben.

Chlorhexidindigluconat (R02AA06) + Dexpanthenol (08AC52)

Klinische / Pharmazeutische Bewertung

Die betroffenen Antiseptika sind durch das BfArM hinsichtlich ihrer Wirksamkeit überprüft und erfüllen alle Anforderungen zur Versorgung oberflächlicher Wunden und leichter Verbrennungen Haut. Dabei liegt der Schwerpunkt in der Vermeidung von Superinfektionen, die ein ungestörtes Abheilen der Läsionen behindern. Kombinationen mit wundheilungsfördernden Stoffen, wie Dexpanthenol, nutzen die granulationsfördernde und epithelisierende Wirkung dieser Substanz und kompensieren die teils reizenden proliferationshemmenden Eigenschaften der Antiseptika.

Therapeutischer Nutzen:

Insbesondere bei Kindern gibt es neben kleinen Bagatellverletzungen der Haut häufig größere, oft schmerzhaft Schürf-, Riss-, Platz- oder Kratzwunden, die einer fachgerechten Versorgung bedürfen. Lässt man diese Läsionen unversorgt, kann es zu schwerwiegenden Sekundäreffekten kommen, welche die notwendige Ausbildung des Granulationsgewebes beeinflussen und die Epithelisierung behindern. Neben der zusätzlichen Beeinträchtigung des Wohlbefindens der Patienten kann eine erweiterte Behandlung erforderlich werden. Ob eine medikamentöse Versorgung der Wunden therapeutisch notwendig ist, kann nur individuell vom Mediziner beurteilt werden.

Fazit:

Antiseptika zur Wundbehandlung in Kombination mit Dexpanthenol als granulationsförderndem Bestandteil sind insbesondere bei Kindern therapeutisch zweckmäßig und weisen gemäß Arzneimittelzulassung eine ausreichende Sicherheit und Wirksamkeit auf. Vor allem bei schwerwiegenden oberflächlichen Läsionen ist der Einsatz therapeutisch notwendig. Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen und praktischen Daten ist eine weitere Kostenerstattung gerechtfertigt.

Antinfektiva zur topischen Aknebehandlung, andere topische Aknemittel

Substanzen.	D 06AX52	Chloramphenicol und Natriumbituminosulfonat, hell
	D 10AF52	Erythromycin+Ammoniumbituminosulfonat
	D 10AX05	Natriumbituminosulfonat, hell
	D 10AX55	Salicylsäure und Natriumbituminosulfonat, hell

Zulassungsstatus

Die Monosubstanz Erythromycin ist durch das BfArM zugelassen und somit hinsichtlich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit überprüft. Für Ammoniumbituminosulfonat und Natriumbituminosulfonat, hell liegt eine positive Monographie für die Anwendung bei leichter und mittelschwerer Akne vor (BfArM 1995). Zur keratolytischen Wirkung von Salicylsäure in Konzentrationen von 0,5 – 10% liegt eine Positivmonographie vor (BfArM, 1990). Für Chloramphenicol liegt ebenfalls eine Positivmonographie vor (BfArM, 1992). Kombinationen mit

- Erythromycin und Ammoniumbituminosulfonat, hell,
- Chloramphenicol und Natriumbituminosulfonat, hell
- Salicylsäure und Natriumbituminosulfonat

befinden sich in der Nachzulassung. Die Kombination ist international und in der EU zugelassen und erstattungsfähig im Handel.

Klinische/Pharmazeutische Bewertung:

Die oben genannten Monosubstanzen und Kombinationen sind indiziert zur lokalen Therapie aller Form der Akne. Die Kombination mit den Antibiotika sind insbesondere indiziert für die Behandlung entzündlicher Formen mit Papeln und Pusteln.

Therapeutischer Nutzen

Acne vulgaris ist eine der häufigsten dermatologischen Erkrankungen. Sie kann vielfältige Erscheinungsbilder zeigen, die von leichteren Formen bis hin zu schwer entstellenden narbigen Veränderungen reichen. Entscheidend für die Pathogenese der Akne sind folgende Faktoren:

- Verhornungsstörungen am Ausführungsgang der Talgdrüse,
- Bakterielle Besiedlung des Follikelinhalt,
- Entzündungsreaktionen,
- Genetische Disposition,
- Hormonelle Einflüsse.

Aknetherapeutika greifen entsprechend multifaktoriell in die Pathogenese dieser Hauterkrankung ein und beeinflussen die pathogenetischen Ursachen an verschiedenen Angriffspunkten. Vor diesem Hintergrund ist die Anwendung von Präparaten mit antibakterieller, antiseborrhoischer und antiinflammatorischer Wirkung therapeutisch als medizinisch sinnvoll anzusehen. Akne kann häufig zu schwerwiegenden psychosozialen Problemen führen (Studt et. al. 1986). Sie ist daher auf keinen Fall als Bagatellerkrankung anzusehen. Die Behandlung mit lokalen Aknetherapeutika stellt deshalb einen mehr als geringfügigen Nutzen dar.

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen am Tier und Menschen haben für die hellen Schieferölsulfonate antiinflammatorische, antibakterielle, antiseborrhoische und antimykotische Wirkungen nachgewiesen. Klinische Untersuchungen belegen die Wirksamkeit einer Monotherapie mit hellem Schieferölsulfonat in der topischen Aknetherapie (Reinhard und Warnecke 1995).

Die keratolytische Wirkung von Salicylsäure ist anerkannt. Gerade um die antiinflammatorische, antimykotische und antiseborrhoische Wirkung zu verbessern, ist die gleichzeitige Keratolyse bedeutungsvoll. Die Wirksamkeit der Kombination von Natriumbituminosulfonat, hell und Salicylsäure ist in klinischen Untersuchungen nachgewiesen worden (Koch und Mays 1996). Gerade die Unbedenklichkeit hinsichtlich Phototoxizität und das geringe Allergisierungspotential bieten eine Therapiealternative, dort wo beispielsweise der Einsatz von bestimmten Antibiotika problematisch ist.

Das Makrolidantibiotikum Erythromycin wirkt vor allem antibakteriell und antiinflammatorisch. Es ist das am häufigsten verordnete Antibiotikum in der topischen Aknetherapie. Zahlreiche kontrollierte klinische Studien belegen die therapeutische Wirksamkeit des Antibiotikums.

Aufgrund der Resistenzproblematik auch bei topischer Anwendung ist es sinnvoll, eine Alternative zur Verfügung zu halten. Hier sind Chloramphenicol und Clindamycin Mittel der Wahl. Untersuchungen haben gezeigt, dass Chloramphenicol z. B. keine Antibiotika-Resistenzen gegenüber Probionibakterien und Micrococceae bei unbehandelten und vorbehandelten Akne-Patienten ergibt (Forssmann et. al. 1994). Die Wirksamkeit der Kombination Chloramphenicol und Natriumbituminosulfonat, hell ist in einer klinischen Untersuchung nachgewiesen worden (Fluhr et. al. 1998).

Kostenersparnis

Der Einsatz von fixen Kombinationen ist deutlich kostengünstiger als der Einsatz mehrerer Monotherapeutika. Außerdem ist die Patientencompliance besser.

Fazit:

Die Behandlung der Akne mit den Substanzen Ammoniumbituminosulfonat, hell, Chloramphenicol, Erythromycin, Natriumbituminosulfonat, hell und Salicylsäure decken die wesentlichen Faktoren in der Pathogenese der Aknetherapie ab. Die hellen Schieferölsulfonate wirken antiinflammatorisch und antiseborrhoisch. Die Salicylsäure wirkt keratolytisch und die Antibiotika antibakteriell und antiinflammatorisch. Die Kombinationstherapeutika wirken somit synergistisch. Der therapeutische Effekt, sowohl der Monopräparate als auch der Kombinationspräparate wurde im ausreichenden Maße nachgewiesen. Die therapeutische Zweckmäßigkeit und Notwendigkeit dieser Wirkstoffe ist durch klinische Untersuchungen eindeutig belegt. Die Kombinationstherapie verbessert darüber hinaus die Patientencompliance und trägt zu einer Reduzierung der Behandlungskosten bei.

Eine weitere Erstattungsfähigkeit von den oben genannten Substanzen und Kombinationen ist daher medizinisch gerechtfertigt.

Balneotherapeutika (D11AB)

Klinische / Pharmazeutische Bewertung

Die betroffenen Produkte wurden hinsichtlich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von der hierfür zuständigen Behörde (BfArM) geprüft und zugelassen. Balneotherapeutika werden als Dispersions-, Spreitungs- und Emulsionsölbäder angeboten. Alle medizinischen Badetherapeutika sind zur Mono- und Kombinationstherapie trockener Dermatosen geeignet. Beispiele für sehr häufig vorkommende klinische Indikationen sind Neurodermitis und Psoriasis.

Therapeutischer Nutzen und Begründung für die GKV-Verordnungsfähigkeit

Bei vielen entzündlichen Hauterkrankungen, wie z. B. Neurodermitis oder Psoriasis, ist die Barrierefunktion der Haut gestört. Im Falle irritativer oder allergischer Kontaktekzeme ist die Barriestörung sogar Voraussetzung für die Entstehung dieser Ekzemformen. Somit gehört die Restitution der Hautbarriere mit zu den wichtigen Therapiezielen in der Behandlung chronisch-entzündlicher Dermatosen.

Hierzu sind medizinische Badetherapeutika in besonderer Weise geeignet. Berücksichtigt man, dass die häufigsten entzündlichen Hauterkrankungen, wie Neurodermitis und Psoriasis vulgaris, wegen ihrer genetischen Disposition nicht heilbar sind und sich somit einer kausalen Therapie entziehen, dann wird deutlich, welchen hohen Stellenwert für den Patienten sogenannte Basistherapeutika besitzen. Dieser Sachverhalt, dass Balneotherapeutika überwiegend bei der Behandlung chronischer, über Jahre andauernder und meist therapieresistenten Hauterkrankungen angewendet werden, ist bei der Bewertung offensichtlich nicht ausreichend berücksichtigt worden.

Klinische Studien belegen die Wirksamkeit und Verträglichkeit. Hinzu kommt jahrzehntelange positive Erfahrung von Patienten und Hautärzten. Medizinische Badetherapeutika sind ein wichtiger Bestandteil der dermatologischen Therapie. Alle mit Hauttrockenheit und / oder Juckreiz einhergehenden Krankheitsbilder wie atopisches Ekzem, Neurodermitis oder Psoriasis können adjuvant oder auch in der Monotherapie behandelt werden.

Der Wirkansatz ist dabei gut belegt:

- die natürlichen Feuchthaltefaktoren der Haut werden nicht ausgewaschen
- der pathologisch erhöhte transepidermale Wasserverlust (TEWL) wird gesenkt
- Hornschicht und Barrierefunktion der Haut werden stabilisiert
- Rückfettung erfolgt auch an schwer zugänglichen Stellen (Rücken)
- mit entsprechenden Zusätzen (z. B. Polidocanol) versehen, wird eine schnelle Linderung des häufig quälenden Juckreizes erreicht

Anwendung in allen Altersklassen

Die Anwendung beschränkt sich nicht auf einzelne Anwendergruppen und kann in jeder Altersgruppe von Säuglingen bis zu sehr alten Menschen verwendet werden – dies spricht ebenfalls für die gute Verträglichkeit.

Die medizinischen Badetherapeutika werden in zahlreichen Varianten angeboten, um verschiedene Hauttypen optimal zu versorgen. Bei allen Produkten handelt es sich um aktuell durch die Zulassung positiv bewertete Arzneimittel, die als medizinische Balneotherapeutika für den ganzen Körper oder auch Teilanwendung empfohlen werden.

Fazit:

Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen und praktischen Daten ist eine weitere Kostenerstattung medizinischer Bäder unbedingt gerechtfertigt. Insbesondere Patienten mit trockenen Dermatosen benötigen von ihren behandelnden Ärzten diese wirtschaftliche Therapieoption. Die topische Ergänzung der reduzierten Fettanteile auf der Haut auch als Monotherapie ist therapeutisch zweckmäßig. Die von den Mitgliedsfirmen vorgelegten Daten zeigen auch, dass ihre Anwendung wirtschaftlich ist.

Fluorouracil, Kombination

**Salicylsäure + Milchsäure, Kombination zur Behandlung von Warzen
(D11AF55 + D11AF51)**

Zulassungsstatus:

Die betroffenen Produkte wurden hinsichtlich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von der hierfür zuständigen Behörde (**BfArM**) geprüft und gemäß Richtlinie 65/65/EWG positiv bewertet. Weitere Zulassungen innerhalb und außerhalb der EU liegen vor. Dort sind die Präparate erstattungsfähig. Die gültigen Arzneimittelrichtlinien sichern die Kostenerstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung.

Klinische / Pharmazeutische Bewertung

Die Fluorouracil-Salicylsäure-Kombination ist zur Behandlung von vulgären Warzen, juvenilen Warzen sowie Dornwarzen, die Salicylsäure/Milchsäure-Kombination zur Behandlung von Warzen indiziert und vom BfArM zugelassen. Die zugelassenen Arzneimittel enthalten 0,5% 5-Fluorouracil und 10% Salicylsäure, sowie Salicylsäure 16,7% und Milchsäure 16,7% als wirksame Bestandteile. Die Kombinationen des Keratolytikums Salicylsäure mit dem antiviralen Wirkstoff 5-Fluorouracil sowie der leicht ätzenden Komponente Milchsäure ermöglichen eine effiziente, nicht-invasive und sichere Warzenbehandlung.

Begründung für die Erstattung

Bei Warzenerkrankungen handelt es sich im allgemeinen um benigne, infektiöse Epitheliosen. Die Behandlung vulgärer und planer, juveniler Warzen ergibt in der ärztlichen Praxis immer wieder therapeutische Probleme. Eine Reihe verschiedener Methoden, die heute für die Behandlung zur Verfügung stehen, wie beispielsweise operative Behandlungen, sind zwar wirksam, aber insbesondere im Plantarbereich zum Teil schmerzhaft oder schränken die Arbeitsfähigkeit der betroffenen Patienten für einige Zeit ein.

Da Viruspapillome in der Regel vorübergehende Erkrankungen darstellen, sollte die Therapie nicht aggressiv sein und vor allem keine Narben hinterlassen. Es gilt zum einen wirksam, zum anderen sicher zu behandeln, insbesondere vor dem Hintergrund, dass häufig Kinder betroffen sind.

Die Wirksamkeit einer externen Warzenbehandlung setzt eine ausreichende Resorption der Wirkstoffe voraus. Die durch humane Papillomviren ausgelöste Infektion der Keratinozyten führt bei der Bildung der Warzen in der Regel zu einer massiven Hyperkeratose. Diese erschwert eine ausreichende Resorption der Wirksubstanzen. Aus diesem Grund stellt die externe Therapie mit einem

keratolytischen Wirkprinzip und einem antiviralen bzw. ätzenden Therapieprinzip eine günstige Voraussetzung für eine erfolgreiche Warzenbehandlung dar.

Begründung für die Kombinationspartner

In oben genannten Produkten sind diese Kombinationsprinzipien umgesetzt worden; zum einen wirkt Salicylsäure keratolytisch, zum anderen fungiert 5-Fluorouracil als antiviraler Wirkstoff bzw. Milchsäure wirkt ätzend.

Fluorouracil gehört zu den als Antimetaboliten wirkenden Zytostatika. Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit dem in Nukleinsäuren vorkommenden Thymin verhindert Fluorouracil dessen Bildung und hemmt auf diese Weise sowohl die DNA als auch die RNA-Synthese. Infolgedessen kommt es zur Wachstumshemmung der Warzenviren.

Milchsäure als physiologische Substanz wirkt in höheren Konzentrationen ätzend. Sie zerstört das hyperkerative Warzengewebe und entzieht so den Viren das Substrat.

Insbesondere zur Behandlung vulgärer Warzen von bei Patienten, die eine Selbstbehandlung wünschen, um eine chirurgische Behandlung zu vermeiden. Die Kombination nimmt daher einen festen Stellenwert im Spektrum der Warzenbehandlung ein. Sie ist **therapeutisch notwendig**. Die Anwendung der Präparate bietet einen hohen Patientennutzen sowie eine gute Patientencompliance, da die Behandlung wirksam und schmerzfrei ist.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass diese Kombinationspräparate zumindest gleichwertig sind mit der positiv bewerteten Salicylsäure (10%) (D11AF01). Diese Ungleichbehandlung ist medizinisch unbegründet.

Fazit

Insgesamt handelt es sich bei den Kombinationen aus Fluorouracil und Salicylsäure sowie Salicylsäure und Milchsäure um wirksame und sichere Therapien ohne die Gefahren perkutaner Intoxikation. Im Vergleich mit invasiven Behandlungsmethoden resultiert eine schmerzlose Therapie mit geringer Tendenz zur Narbenbildung. Beide Kombinationen gelten als therapeutisch notwendig und nehmen daher einen wichtigen Platz im Therapiespektrum der Warzenerkrankung ein. Es gilt sicherzustellen, dass diese klinisch geprüften Arzneimittel dem behandelnden Arzt in der GKV-Erstattung erhalten bleiben. Eine Ungleichbehandlung zu der positiv bewerteten Salicylsäure ist medizinisch nicht zu begründen.

Cetylpyridiniumchlorid (R02AA06)

Cetylpyridiniumchlorid und Benzocain (R02AA06+A01AE53)

Klinische / Pharmazeutische Bewertung:

Die betrachteten Medikamente mit dem Wirkstoff Cetylpyridiniumchlorid sind zur Behandlung von Entzündungen im Mund- und Rachenbereich zugelassen und geeignet. Im Rahmen des differenzierten Behandlungskonzeptes sind die Produkte, die zusätzlich Benzocain enthalten, zur Anwendung bei schmerzhaften Formen (starke Halsschmerzen mit Schluckbeschwerden, Gingivitis oder Aphthen) vorgesehen.

Therapeutischer Nutzen

Die Behandlung von entzündlichen Veränderungen und Affektionen durch Bakterien und Viren im Mund- und Rachenraum stellt eine wichtige therapeutische Größe dar. Patienten, die unter ent-

zündlichen Veränderungen im Mund- und Rachenraum leiden, erwarten von der Behandlung eine schnelle und zuverlässige Erleichterung der Beschwerden – auch durch eine Arztverordnung.

Jeder Erwachsene ist im Durchschnitt bis zu sieben Mal im Jahr von Halsschmerzen betroffen, Kinder wegen des schwächeren Immunsystems teilweise sogar noch häufiger. Halsschmerzen stellen wahrscheinlich eine der häufigsten Indikationen weltweit dar. In der Mehrzahl der Fälle reicht eine symptomatische, lokale Behandlung aus, da die Krankheitsdauer meist kurz (etwa 3 Tage) ist. Aber auch die Gefahr bakterieller Infektionen im Mund- und Rachenraum, insbesondere als Sekundärinfektion ist nicht zu unterschätzen. Eine Behandlung mit Antiseptika ist daher therapeutisch sinnvoll und zweckmäßig.

Zahlreiche Patienten suchen wegen solcher Beschwerden ärztliche Hilfe, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ist wichtig, differentialdiagnostisch Komplikationen zu verhindern bzw. andere Krankheitsbilder abzugrenzen. Somit ist es für Arzt und Patienten notwendig, eine wirksame und gut verträgliche Therapie zur Verfügung zu haben.

Wirksamkeit belegt

Im Gegensatz zu den Informationen einer Negativmonographie aus dem Jahr 1994 liegen eine Reihe von in vitro- und in vivo-Untersuchungen vor, die eine (überlegene) Wirksamkeit von Cetylpyridiniumchlorid bei einer antiseptischen Behandlung im Mund- und Rachenraum an pathogenetisch relevanten Keimspezies belegen.

Sowohl für ein breites Spektrum an Bakterien als auch für Pilze gibt es Wirksamkeitsnachweise. Ein Beleg auch für eine positive behördliche Einschätzung ist die kürzlich erteilte Verlängerung der Zulassung von Lutschpastillen, die Cetylpyridiniumchlorid und Benzocain enthalten (Mai 2001).

Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen werden Halsschmerzen oder auch andere entzündliche Affektionen im Mund- und Rachenbereich sicherlich nicht als nur „geringfügige Gesundheitsstörung“ wahrgenommen. Zumindest für diese Patientengruppe muss weiterhin eine Verordnungsfähigkeit gegeben sein.

Vermeidung der Anwendung von Antibiotika

Zusätzlich können kostspieligere Komplikationen wie bakterielle Sekundärinfektionen, die mit Antibiotika behandelt werden müssen, vermieden werden.

Die therapeutische Zweckmäßigkeit der betrachteten Medikamente ist gegeben. Therapeutisch notwendig sind die Medikamente wegen folgender Punkte:

- zuverlässige Mundhöhlenantiseptik
- schnelle Schmerzlinderung durch Benzocain (wenn enthalten)
- mögliche Verhinderung bakterieller, antibiotikapflichtiger Sekundärinfektionen
- einfache Anwendung.

Fazit

Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen und praktischen Daten ist die weitere GKV-Verordnungsfähigkeit mindestens für Patienten unter 18 Jahren sowie für Patienten, die unter Soor oder geschwürigen Erkrankungen der Mundhöhle leiden sowie nach chirurgi-

schen Eingriffen im HNO-Bereich unbedingt gerechtfertigt. Die Aufnahme in die Positivliste ist daher begründet.

Bufexamac als topisches Antipruriginosum (D04AX03)

Begründung für die Erstattung

Bufexamac ist eine synthetische, nicht corticosteroidale Substanz mit antiphlogistischer, antipruriginöser und antimikrobieller Wirkung. Die lokalen und systemischen Nebenwirkungen, die bei Anwendung von Corticosteroiden auftreten können, sind bei Behandlung mit Bufexamac nicht zu erwarten. Die angemessene Wirksamkeit ist in prospektiven, kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudien erwiesen worden, die übereinstimmend ergaben, dass Bufexamac mit den zum Vergleich herangezogenen schwachen Corticoid-Dermatika wirkungsgleich war.

Fazit:

Aufgrund der langen Erfahrung in der Ekzem-Therapie mit Bufexamac, ist dieser Wirkstoff auch im Vergleich zu den neuen verordnungsfähigen Wirkstoffen Pimecrolimus und Tacrolimus, eine preisliche Alternative und eine notwendige Therapieoption.

Dioxopromethazin als topisches Antipruriginosum (D04)

Begründung für die Erstattung

Die jahrelange Erfahrung der Anwendung von topischem Dioxopromethazin gegen Juckreiz zeigt die gute Wirksamkeit von, wobei im Vergleich zu den neuen verordnungsfähigen Wirkstoffen Pimecrolimus und Tacrolimus verhältnismäßig nur geringe Nebenwirkungen unter Dioxopromethazin auftreten. Dioxopromethazin-haltige Arzneimittel sind zudem wesentlich preisgünstiger.

Foscarnet als antivirales Mittel zur topischen Anwendung (D06BB13)

Begründung für die Erstattung

Unter lang anhaltender Therapie mit Aciclovir, topisch (auch nach anderen Nukleosidanaloga, z.B. Ganciclovir) treten gehäuft Therapie-resistente mukokutane HSV (=Herpes-Simplex-Viren)-Läsionen auf. Topisches Foscarnet ist indiziert bei Symptomen rezidivierender Haut- und Schleimhautinfektionen die durch Herpes-simplex-Viren Typ 1 und 2, wie Herpes labialis und Herpes genitalis verursacht werden.

Diese Indikationen stellen keine geringfügigen Gesundheitsstörungen dar. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen einer systemischen Therapie ist in jedem Fall die topische Therapie mit Foscarnet vorzuziehen.

Eine 1999 veröffentlichte Phase I/II-Studie an AIDS-Patienten belegt die gute Wirksamkeit von Foscarnet-Creme auf chronische Aciclovir-resistente mukokutane Läsionen durch Herpes Simplex Viren.

Fazit:

Die topische Anwendung von Foscarnet ist somit medizinisch belegt. Es fehlt eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung, warum Foscarnet bei dieser Indikation von der Positivliste ausgeschlossen werden soll.

Griseofulvin als topisches Antimykotikum (D01BA01)

Begründung für die Erstattung

Griseofulvin-haltige Arzneimittel sind für die lokale Behandlung von Dermatomykosen durch Dermatophyten sowie als Zusatztherapeutikum und zur Nachbehandlung bei Onychomykosen und Trichophytie indiziert. Die Wirkung der Salbe tritt nach einem Sachverständigengutachten schneller als bei oraler Gabe ein. Ein weiterer Vorteil der topischen Applikation ist, dass die Salbe dort angewendet werden kann, wo eine orale Gabe kontraindiziert ist. Nebenwirkungen, wie sie bei systemischer Anwendung von Griseofulvin beschrieben wurden, sind bei der lokalen Anwendung nicht zu erwarten.

Bei epidermalen Mykosen besonders der Füße und Zehenzwischenräume ist eine Griseofulvin-Salben-Behandlung erfolgreicher und zudem weniger kostspielig als eine Tabletten-Behandlung. Ergebnis des Sachverständigengutachtens ist, dass die lokale Behandlung bei den verschiedensten Pilzinfektionen einer systemischen Therapie vorzuziehen ist.

Fazit:

Der Wirkstoff Griseofulvin ist in der Gesetzesvorlage nur als systemisches Antimykotikum verordnungsfähig eingestuft, als topisches Antimykotikum fand es keine Aufnahme obwohl der Wirkstoff im ersten Entwurf der Vorschlagsliste zur Positivliste unter dem ATC-Code D01AA08 als topisches Antimykotikum noch verordnungsfähig eingestuft wurde.

Nitrofurazon als dermatologisches Antiseptikum (D08AF01)

Begründung für die Erstattung

Nitrofurazon besitzt ein breites Wirkspektrum gegenüber gram-positiven wie –negativen Spezies. Die Anwendung auf Wunden zeigt gute Epithelisierung ohne Hypergranulation und im Gegensatz zu Sulfonamiden gute primäre Abheilung. Nitrofurazon zeigt eine geringe Resistenzquote bei Bakterien, hat teilweise sogar Wirksamkeit auf Bakterien mit multiplen Antibiotika- und Sulfonamid-Resistenzen.

Die klinische Erfahrung der letzten 50 Jahre in der lokalen Behandlung von Wunden, Ulcera, und Hautinfektionen (insbes. Pyodermien) mit Nitrofurazon als topisches Antiinfektivum und Bakterizid ebenso wie in der Behandlung von Verbrennungen werden durch verschiedene Studien gestützt.

Bei der Behandlung von Verbrennungspatienten (zweiten und dritten Grades) wurde die reepithelisierende Wundheilung unter Nitrofurazon-Behandlung beobachtet. Retrospektiv erfaßten Hooper und Covarrubias (1983) diverse Krankheitsbilder der vergangenen 30 Jahre als nach wie vor gut mit Nitrofurazon behandelbar, da nur wenig Resistenzen aufgetreten sind.

Fazit:

Eine Aufnahme von Nitrofurazon in die Stoffgruppe der topischen Antiseptika (ATC-Code D08A) wird daher als medizinisch begründet angesehen.

Streptokinase+Streptodornase als Wundbehandlungsmittel und Hämatologikum (D03BA50+B06AA55)

Begründung für die Erstattung

Aus den durchgeführten Untersuchungen zur klinischen Wirksamkeit wird deutlich, dass die Proteinkombination aus Streptokinase und Streptodornase sowohl bei der Behandlung posttraumatischer und postoperativer Zustände, als auch bei der Therapie akuter und chronischer Entzündungen statistisch nachweisbare Vorteile bringt. Für die Kombination wurde eine Zulassung durch das BfArM erteilt. Im Juli 2000 wurde die Verlängerung der Zulassungen um fünf weitere Jahre ausgesprochen. Dies gilt für die topische und orale Anwendung.

Fazit:

Aufgrund dieser vorgelegten Unterlagen wird die Aufnahme dieser in die Wirkstoffgruppe der Wundbehandlungsmittel Mittel und Hämatologika (ATC-Code D03B+B06AA55) als medizinisch begründet angesehen.

Wasserstoffperoxid und Carbamidperoxid (Harnstoff-Wasserstoffperoxid-Additionsverbindung) als dermatologische Antiseptika (D08AX01)

Begründung für die Erstattung

Primäre und sekundäre Hautinfektionen werden gewöhnlich durch gram-positive Bakterien wie Staphylokokken und β -hämolyisierende Streptokokken und/ oder gelegentlich durch gram-negative Bakterien verursacht. Am häufig auftretenden Krankheitsbild der Impetigo contagiosa, die besonders bei Kindern auftritt, sind gewöhnlich Staphylococcus aureus und/ oder β -hämolyisierende Streptokokken in Abhängigkeit der klimatischen Bedingungen beteiligt. Die Wirksamkeit ist durch Zulassungsentscheidungen des BfArM aber auch im gegenseitigen Anerkennungsverfahren belegt.

Aufgrund der bereits bestehenden Resistenzbildungen gegenüber Antibiotika sind Antiseptika wie Wasserstoffperoxid in topischer Form – auch gegen bereits Antibiotika-resistente Keime – aufgrund ihrer mikrobioziden Eigenschaften und bislang nicht aufgefundener Resistententwicklungen eine notwendige Therapieoption.

Durch mehrere klinische Studien konnten Wirksamkeit und Zweckmässigkeit entsprechender Arzneimittel – im Vergleich zu Antibiotika-haltigen Dermatika – aufgezeigt werden. Die Anwendung einer H_2O_2 -haltigen Zubereitung bringt durch die Wirkung des freiwerdenden Sauerstoffs eine Abtötung von Krankheitserregern gegenüber einem breiten Spektrum von Mikroorganismen und Viren, es sei denn, diese Erreger sind z. B. durch Schleimbildung oder intrazelluläre Lage vor der oxidativen Inaktivierung geschützt. Eine ungünstige Beeinflussung der Körpergewebe gegen den eigentlichen Wirkstoff ist nicht zu erwarten, weil dort stets reichlich Katalasen vorhanden sind.

Fazit:

Die Arzneimittel sind nicht für die Behandlung geringfügiger Gesundheitsstörungen bestimmt. Die Anwendung einer H₂O₂-haltigen Zubereitung bringt durch die Wirkung des freierwerdenden Sauerstoffs eine Abtötung von Krankheitserregern gegenüber einem breiten Spektrum von Mikroorganismen und Viren. Die Aufnahme in die Positivliste ist daher begründet.

Kombination aus Extractum cepae, Heparin-Na und Allantoin zur Narbenbehandlung (D03AC50)

Das Anwendungsgebiet dieses Kombinationspräparates sind hypertrophische, keloid-förmige, bewegungseinschränkende und optisch störende Narben nach Operationen, Amputationen, Verbrennungen und Unfällen.

Hypertrophische Narben und Keloide sind behandlungsbedürftige Gesundheitsstörungen im Sinne des § 33a Abs. 7 des SGB V als Folge von schweren Erkrankungen wie Verbrennungen, Brustamputationen bei Krebs oder nach chirurgischen Eingriffen wie z.B. bei Trichterbrustkorrekturen bei Kindern. Die Therapie ist daher verordnungsfähig gemäss SGB V. Für die Therapie hypertropher Narben und Keloide hat sich bisher kein allgemein anerkannter Standard etabliert. Chirurgische Eingriffe sind mit hoher Rezidivrate belastet, die Kryotherapie ist schmerzhaft, die Responderraten von Kryotherapie und Lasertherapie sind sehr variabel, und die Corticoid-Injektionen sind verhältnismässig nebenwirkungsreich. Eine Erstattung der meisten dieser Methoden durch die GKV wird dennoch nicht in Frage gestellt.

Hypertrophe Narben und Keloide sind einer pharmakotherapeutischen Intervention zugänglich; insbesondere bei Keloid-gefährdeten Patienten sollte eine Behandlung antientzündliche, gegen Fibroblasten antiproliferative und Glykosaminoglykan-Synthese-hemmende Effekte mit einer Hemmung der Polymerisation von Kollagen verbinden. Um dieses Wirkspektrum abzudecken, sind Kombinationsarzneimittel erforderlich, da eine Behandlung mit Einzelstoffen nicht ausreichend erfolgreich ist.

Fazit:

Das Kombinationsarzneimittel mit Extractum cepae, Heparin-Na und Allantoin enthält zwei Wirkstoffe, die sich pharmakologisch synergistisch verhalten und im Wirkspektrum ergänzen und einen die Resorption fördernden Bestandteil, der die Pharmakokinetik der beiden Wirksubstanzen positiv (Hautpenetration) beeinflusst. Das Arzneimittel enthält demnach nur solche Wirkstoffe, die für die Wirksamkeit bei hypertrophischen, keloid-förmigen, bewegungseinschränkenden und optisch störenden Narben nach Operationen, Amputationen, Verbrennungen und Unfällen erforderlich sind.

Doxapram als Surfactant-Präparat (ATC-Code R07AA)

Die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften (Leitlinien Register Nr. 024/013) empfiehlt zur Therapie der Apnoe-Anfälle bei Frühgeborenen als weitere therapeutische Option die Dauerinfusion von Doxapram als Atemanaleptikum. Weiterhin bestätigt die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften (Leitlinien Register Nr. 026/016) in der Therapie der Atemregulationsstörungen für die medikamentöse Therapie von Frühgeborenenapnoen die Wirksamkeit und Notwendigkeit von Doxapram in der Therapie.

Für diese Indikationen liegt auch eine FDA-Zulassung vor, die Wirksamkeit kann als hinreichend gesichert angesehen werden. In einer vergleichenden Untersuchung zur Wirkung von Theophyllin und Doxapram bei Apnoen (J.C.Möller, et.al. Klin. Pädiatr. 211 (1999) 86-91) konnte gezeigt werden, dass Theophyllin und Doxapram in der Therapie sehr kleiner Frühgeborener gleichwertig sind.

In den ersten drei Therapietagen ist die Apnoerate unter Doxapram signifikant niedriger. Bei der Entwöhnung von maschineller Beatmung ist Doxapram nach dieser Studie überlegen womit die therapeutische Notwendigkeit belegt ist.

Fazit:

Doxapram wird als Atemanaleptikum nicht bei geringfügigen Gesundheitsstörungen eingesetzt. Wirksamkeit und therapeutischer Nutzen sind belegt.

Es fehlt eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung, warum Doxapram bei diesen Indikationen von der Positivliste ausgeschlossen werden soll.

Eisen (II)-sulfat, Folsäure (B03 Antianämika)

Die Aufnahme dieses Kombinationspräparates wird als medizinisch Begründet angesehen. Hierbei ist auf folgende Erkenntnisse hinzuweisen:

1. Die Wirksamkeit der Einzelsubstanzen Eisen und Folsäure ist sowohl durch Zulassungen in jüngster Zeit, durch Standardzulassungen sowie positiv bewertete Monographien (BPI-Report 2001) als auch durch das klinische Gutachten belegt.
2. Die **kombinierte** Gabe von Eisen und Folsäure ist klinisch überlegen. So konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Eisen und Folsäure zu einer wirksameren Hämoglobinerhöhung führt als die Gabe der Einzelsubstanzen (Report of a WHO Group of Experts „Nutritional Anaemias“, 1972).
3. Darüber hinaus vereinfacht die kombinierte Gabe die Therapie und erhöht die Compliance. Darauf wird auch in gängigen Lehrbüchern und durch Expertengremien der entsprechenden Fachgesellschaften hingewiesen (Schneider, 2000).
4. Aus diesen Gründen hat die WHO die Kombination als unentbehrliches Arzneimittel in der Liste der "essential drugs" aufgeführt. Des Weiteren hat die Commission de la Transparence, Direction des Etudes Medico-Economiques, Frankreich, die Kombination Eisen/Folsäure aufgrund der hohen Bedeutung für die Volksgesundheit als wichtig für die medizinische Versorgung eingestuft (Commission de la Transparence, 1999).
5. Der ökonomische Vorteil der Kombination Eisen + Folsäure gegenüber der Gabe von zwei Einzelprodukten ist nachgewiesen. Eisenmonopräparate und auch Eisen-Folsäure-Kombinationen sind seit Jahren mit einem Festbetrag als erstattungsfähig belegt und definiert.

Fazit:

Unter Berücksichtigung der bereits eingereichten Produktunterlagen sowie der vorgetragenen Begründung ist das Kombinationspräparat in die Positivliste aufzunehmen.

Fibrate (C10AB)

Bei den Fibraten handelt es sich um lipidsenkende Mittel, wobei

- Fettstoffwechselstörungen keine geringfügigen Gesundheitsstörungen darstellen,
- die Therapie mit Fibraten zweckmäßig, ausreichend und notwendig ist,
- durch die Therapie von Fettstoffwechselstörungen mit Fibraten ein mehr als geringfügiger therapeutischer Nutzen erzielt wird,
- die Qualität und Aussagekraft der verfügbaren Belege ausreichend, die therapeutische Relevanz der wissenschaftlichen Erkenntnisse gegeben sowie die Erfolgswahrscheinlichkeit der therapeutischen, präventiven Maßnahme vorhanden ist,
- das Kriterium des einheitlichen Urteilsstandards bei indikationsbezogenen Bewertungen in der aktuell vorliegenden Vorschlagsliste bezüglich der Gruppe der Lipidsenker nicht eingehalten wurde.

Folgende Fibrate sind zugelassen:

- Bezafibrat
- Fenofibrat
- Etofibrat
- Etophyllinclofibrat
- Gemfibrozil (bereits in den Entwurf der Positivliste aufgenommen).

Damit besteht eine nicht begründete Ungleichbehandlung zwischen den verschiedenen Fibraten.

Behandlungsbedürftigkeit von Fettstoffwechselstörungen

Die Notwendigkeit der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen (Hyperlipidämien) kann, gemäß verschiedener internationaler Richtlinien (D. Wood et al.: Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical Practice/ -Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)/ -American Diabetes Association: Management of Dyslipidemia in Adults with Diabetes), nur auf der Basis des globalen Risikos eines Patienten beurteilt werden. Dies spiegelt die Erkenntnis wider, dass Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung in z.T. nicht-linearer Weise interagieren, wie dies verschiedene epidemiologische Untersuchungen belegt haben (u.a. die Framingham-, MRFIT-, und PROCAM-Studien).

Die Notwendigkeit der Behandlung einzelner Risikofaktoren ist daher umso dringlicher, je höher das individuelle, globale Risiko ist. Während es z.B. bei leicht erhöhtem Risiko nur selten einer medikamentösen Intervention bedarf, sind Patienten mit mäßig erhöhtem oder hohem globalem Risiko dann medikamentös zu behandeln, wenn nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Diät, Gewichtsabnahme, vermehrte körperliche Bewegung nicht den gewünschten Erfolg (Erreichen von Zielwerten, die dem globalen Risiko angepasst sind) gezeigt haben.

Die heute verfügbaren Daten aus epidemiologischen und Interventionsstudien zeigen mit hinreichender Sicherheit, dass es sich bei Fettstoffwechselstörungen um einen bedeutenden Risikofaktor der KHK handelt, dessen medikamentöse Behandlung insbesondere bei mäßig erhöhtem oder hohem globalem Risiko medizinisch in jeder Hinsicht zu rechtfertigen ist. Auf Grund der Häufigkeit und Schwere der Folgeerkrankungen frühzeitiger Atherosklerose (insbesondere der KHK, die nach wie vor die wichtigste Todesursache bei Männern in der Bundesrepublik Deutschland darstellt)

sind Hyperlipidämien mit entsprechender Ausprägung auf keinen Fall als geringfügige Gesundheitsstörungen anzusehen.

Notwendigkeit und Zweckmäßigkeit der Fibrate in der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen

Die Fibrate werden nach den heutigen Therapieempfehlungen bei zwei der drei Typen von Hyperlipidämien als Mittel der ersten Wahl eingestuft, während bei der reinen Hypercholesterinämie und der durch LDL-Erhöhung dominierten kombinierten Hyperlipidämie HMG-CoA-Reduktasehemmer primär einzusetzen sind, da sie im allgemeinen das LDL-Cholesterin stärker senken. Die Behandlung mit Fenofibrat hat zusätzlich - neben den bekannten Klasseneffekten der Fibrate - noch weitere Wirkungen, die auf Grund ihres Einflusses auf andere KHK-Risikofaktoren einen besonderen therapeutischen Nutzen im Rahmen der Behandlung des globalen Risikos der KHK aufweisen. Sowohl die vorliegenden Zulassungen als auch die aktuelle Bewertung der verschiedenen europäischen und außereuropäischen Zulassungsbehörden, wie z.B. USA, Kanada, Japan zeigen, dass Fibrate nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis als wirksames und verträgliches Therapieprinzip mit positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis anzusehen ist.

Zur Zeit sind z. B. **2 große Interventionsstudien** mit Fenofibrat in Durchführung. In der FIELD-Studie (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) wurden seit 1998 insgesamt 9795 Patienten mit Typ 2-Diabetes eingeschlossen und werden über 5 Jahre mit 200 mg mikronisiertem Fenofibrat pro Tag therapiert. Ergebnisse dieser Studie werden im Jahr 2005 vorliegen.

Ferner wurde Fenofibrat vom US-amerikanischen National Institute of Health für eine weitere großangelegte Studie bei Typ 2-Diabetikern ausgewählt (ACCORD), in der ca. 10.000 Patienten, davon ca. 5.000 in der Lipidinterventionsgruppe, eingeschlossen werden (Anlage 14: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, www.clinicaltrials.gov & Protocol Abstract). Die Studie begann im Januar 2001 und dauert 4 – 8 Jahre. In der Lipidinterventionsgruppe wird Fenofibrat mit Simvastatin kombiniert. Fenofibrat wurde vom National Institute of Health explizit ausgewählt, da es im Gegensatz zu Gemfibrozil nicht mit Simvastatin interagiert.

Über die Effekte auf verschiedene Lipidparameter hinaus wurden folgende Wirkungen von Fenofibrat nachgewiesen, die von Bedeutung in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind:

- Signifikante Senkung eines erhöhten $Lp_{(a)}$ -Spiegels,
- Reduktion eines erhöhten Fibrinogenspiegels um ca. 15%,
- Reduktion des Harnsäurespiegels um ca. 25%; hierbei handelt es sich um einen Fenofibrat-spezifischen Effekt, der in der Gruppe der Fibrate einzig ist.

Nicht-Einhaltung eines einheitlichen Urteilsstandards der Vorschlagsliste

Mit Gemfibrozil wurde nur ein einziger, und zwar derjenige Vertreter der Fibrate in die Vorschlagsliste aufgenommen, der die schwächste Wirkung auf LDL und Gesamtcholesterin aufweist. Bei Patienten mit ausgeprägten gemischten Fettstoffwechselstörungen würde deshalb in Zukunft eine Kombinationstherapie mit einem CSE-Hemmer erforderlich sein. Diese Kombination ist jedoch aus Arzneimittelsicherheitsgründen kritisch zu sehen, da Gemfibrozil die Blutplasmaspiegel von Statinen wie Lovastatin, Simvastatin und Cerivastatin erhöht und sich daraus ein höheres Risiko für eine Myopathie bis hin zu einer Rhabdomyolyse ergeben kann.

Während eine Komedikation mit Gemfibrozil die systemische Verfügbarkeit von Cerivastatin im Mittel um das 4fache (2 bis 7fache) erhöht, beeinflusst Fenofibrat bei gleichzeitiger Gabe die Pharmakokinetik von Cerivastatin, aber auch Pravastatin, nicht. Wie jüngst gezeigt werden konnte, werden Gemfibrozil und Fenofibrat über unterschiedliche enzymatische Wege verstoffwechselt, was die pharmakokinetischen Ergebnisse erklärt. Gerade die Risiken einer Kombination von Statinen mit Gemfibrozil wurden 2001 im Rahmen der Marktrücknahme von Cerivastatin eindrücklich ins Gedächtnis gerufen. Bei der genannten Patientengruppe würde also definitiv eine therapeutische Lücke entstehen, die durch die Aufnahme von Fenofibrat in die Vorschlagsliste vermieden werden kann.

Verstoß gegen das Wirtschaftlichkeitsgebot des § 12 SGB V

Obgleich die Vorschlagsliste gemäß §2 Abs. 6 AMPoLG primär dem Zweck der Qualitätssicherung in der GKV dient, so sollte sie doch auf keinen Fall Konsequenzen zeitigen, die dem Wirtschaftlichkeitsgebot des § 12 SGB V entgegenstehen. Dies würde allerdings bei einer Nicht-Berücksichtigung des Wirkstoffes Fenofibrat der Fall sein, wie folgende Ausführungen belegen:

Da Gemfibrozil das in seiner Wirkung auf LDL-Cholesterin schwächste Fibrat im Markt ist, was sich in seiner Marktbedeutung niederschlägt -lediglich 3% aller Fibrat-Patienten werden mit Gemfibrozil behandelt-, ist damit zu rechnen, dass in der großen Mehrzahl der Fälle nicht eine Umstellung von z.B. Fenofibrat auf Gemfibrozil erfolgt, sondern eine Umstellung auf ein Statin. Wenn man annimmt, dass dies bei 75% aller Fibrat-Patienten der Fall sein wird und den heutigen Preisstand zu Grunde legt, würden sich bei Inkrafttreten der Positivliste zum 01.01.2003 Mehrausgaben für die Krankenversicherung in Höhe von ca. 79 Millionen Euro im Jahre 2003, ca. **89 Millionen Euro im Jahre 2004 und ca. 106 Millionen Euro im Jahre 2005** ergeben.

Fazit:

Der Überblick über die epidemiologische Literatur und die vorliegenden Daten, mit einer Vielzahl randomisierter klinischer Studien zu den Fibraten zeigen, dass diese einen mehr als geringfügigen therapeutischen Nutzen aufweisen und zur medizinisch unerlässlichen Behandlung von mehr als geringfügigen Gesundheitsstörungen zweckmäßig eingesetzt werden können.

Sie erfüllen alle Kriterien gemäß § 2 Abs. 6 AMPoLGE zur Aufnahme in die Arzneimittelpositivliste, während nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft keiner der im Gesetzesentwurf genannten Ausschlussgründe zutrifft.

Beim Ausschluss der genannten Fibraten würde definitiv eine therapeutische Lücke entstehen. Weiterhin wäre das Gebot der Anwendung eines einheitlichen Urteilsmaßstabs verletzt. Es fehlt eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung, warum außer Gemfibrozil alle anderen Fibrate bei diesen Indikationen von der Positivliste ausgeschlossen werden sollen.

Darüber hinaus würde die Nicht-Aufnahme erhebliche Ausgabensteigerungen in der GKV bewirken, die dem Wirtschaftlichkeitsgebot des § 12 SGB V widersprechen.

Flavoxathydrochlorid als urologisches Spasmolytikum (G04BD)

Der Clinical Expert Report als begründende Unterlage dokumentiert u.a.:

- Eine zweckmäßige, ausreichende und notwendige Behandlung von erheblichen Gesundheitsstörungen mit Flavoxathydrochlorid ist nachgewiesen. Flavoxathydrochlorid ist nicht für geringfügige Gesundheitsstörungen bestimmt, sondern auf Grund des "Clinical Expert Report" als wirksame Substanz der Wirkstoffgruppe G04BD - urologische Spasmolytika - neben Oxybutinin, Propiverin und Tolteridin belegt.
- Die therapeutische Relevanz der wissenschaftlichen Erkenntnisse (Expert Report S.3) ist gegeben.
- Flavoxathydrochlorid ist ein Therapeutikum mit belegter Wirksamkeit und nicht für geringfügige Gesundheitsstörungen bestimmt. Die klinische Relevanz und Evidenz ist durch die Vielzahl der klinischen Studien belegt (darunter 11 doppelblinde, placebokontrollierte Wirksamkeitsstudien).

Fazit:

Unter Berücksichtigung der vorgetragenen Begründung ist Flavoxathydrochlorid in die Positivliste aufzunehmen.

Gastrooesophageale Refluxkrankheit (A02B)

Zunächst ist auf eine fehlerhafte Eingruppierung im ATC-Code hinzuweisen:

Im WHO- und WIdO-ATC Code finden sich unter A02 "Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen" als Oberbegriff, der im Referentenentwurf zur Arzneimittelpositivliste als A02 "Mittel zur Behandlung des peptischen Ulkus und der Flatulenz" verkürzt bzw. eingeschränkt aufgeführt wurde.

Ferner finden sich im WHO- und WIdO-ATC Code unter

- A02B "Mittel bei peptischem Ulkus **und gastrooesophagealer Refluxkrankheit**", im Referentenentwurf zur Arzneimittelpositivliste hingegen nur A02B "Mittel zur Behandlung des peptischen Ulkus". Die "gastrooesophageale Refluxkrankheit" ist hier nicht aufgeführt. Sie findet sich zwar theoretisch unter A02BX "Andere Mittel zur Behandlung des peptischem Ulkus und gastrooesophagealer Refluxkrankheit", der einzige hier jedoch gelistete Wirkstoff Sucralfat ist aber auf die Behandlung von Magen- und Duodenalulzera eingeschränkt.

Die Protonenpumpenhemmer haben im Referentenentwurf zur Arzneimittelpositivliste die ATC-Klassifizierung A02BC als Untergruppe von A02B "Mittel zur Behandlung des peptischen Ulkus" ohne Einschränkungen, d.h. ihre Eingruppierung müsste theoretisch auch für die gastrooesophageale Refluxkrankheit gelten, obwohl dies im Titel der Hauptgruppe A02B ausgelassen wurde.

Somit sind im derzeitigen Referentenentwurf zur Arzneimittelpositivliste lediglich die vergleichsweise teuren Protonenpumpenhemmer zur Behandlung der gastrooesophagealen Refluxkrankheit geblieben, die darüberhinaus ein deutlich schlechteres Nutzen-Risikoprofil aufweisen als refluxhemmende Mittel wie z.B. die Kombination aus Alginsäure und Aluminiumhydroxid, deren Wirksamkeit und therapeutischer Nutzen in dieser Indikation durch klinische Studien belegt ist. Ergänzend wird auf die jüngste Ausgabe der "Essential Drugs"-List der WHO (WHO Drug Information (1999) 13, 4: 249-262) hingewiesen. Hier ist Aluminiumhydroxid im Kapitel 17.1 (Seite 258) als essential drug der WHO gekennzeichnet.

Fazit:

Die Behandlung der gastrooesophagealen Refluxkrankheit ist im derzeitigen Referentenentwurf zur Arzneimittelpositivliste zumindest unklar, so dass eine therapeutische Lücke zu befürchten ist. Kostengünstige Kombinationspräparate, deren Wirksamkeit und therapeutischer Nutzen in dieser Indikation durch klinische Studien belegt ist, wurden im Entwurf nicht aufgenommen

Gichtmittel: Kombination Allopurinol / Benzbromaron (M04AA51)

Zusammenfassung

Das Anwendungsgebiet des nach dem AMG zugelassenen Kombinationspräparates (100 mg Allopurinol, 20 mg Benzbromaron) ist die Hyperurikämie sowie klinische Komplikationen hyperurikämischer Zustände, insbesondere manifeste Gicht.

Das Präparat ist festbetrags geregelt.

Durch den Entwurf der Vorschlagsliste sind beide Therapieprinzipien (Allopurinol und Benzbromaron) anerkannt.

Es ist geboten, auch die Kombination aus den niedriger dosierten Einzelsubstanzen für die vertragsärztliche Versorgung zuzulassen, da die fixe Kombination aus 100 mg Allopurinol und 20 mg Benzbromaron in vielen Fällen die Verträglichkeit der hyperurikämischen Therapie entscheidend verbessert.

Die ausschließliche Allopurinol-Therapie mit 300 mg p.d. kann in Einzelfällen zu toxischen Reaktionen führen (Agranulozytose), wie auch die alleinige urikosurische Therapie mit 100 mg Benzbromaron p.d. das Nierensteinrisiko erhöhen kann. Da für Benzbromaron bei Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich ist, ist die Kombination von 100 mg Allopurinol + 20 mg Benzbromaron damit auch im ambulanten Bereich und bei den verbreiteten Nierenfunktionseinschränkungen ohne regelmäßige Nierenfunktionskontrolle und ohne erhöhtes Risiko für die Patienten bei voller harnsäuresenkender Wirksamkeit der Medikation therapeutisch sicher durchführbar

Fazit:

Die Wirksamkeit der Therapie mit der fixen Kombination ist unstrittig, und das Verhältnis von erwünschter Wirkung zu den möglichen Neben- und Wechselwirkungen ist bei dieser Therapie sogar günstiger als bei der jeweiligen Monotherapie. Ein Wegfall dieser Therapiemöglichkeit erhöht die Risiken der verbleibenden Therapieoptionen, wodurch die Versorgung der Hyperurikämiker nicht mehr ausreichend gesichert wäre.

Helicobacter Eradikationstherapie (A02BD)

Unter dem ATC-Code A02BD ist als Kombination zur Eradikation von Helicobacter nur die Kombination Pantoprazol + Amoxicillin + Clarithromycin erstattungsfähig.

Damit wird dem Arzt die Möglichkeit genommen, im Sinne einer Differenzialtherapie bzw. bei Therapieversagen dieses Schemas andere Kombinationen einzusetzen, die von den gastroenterologischen Fachgesellschaften und von der Maastrichter Konsensus Konferenz der Gastroenterologen empfohlen wurden und u. a. als Protonenpumpenhemmer Lanzoprazol, Omeprazol bzw. als Antibiotika Metronidazol umfassen.

Es erhebt sich die Frage, welche Begründungen für den Ausschluss anderer als in dem vorliegenden Entwurf genannter Kombinationen zu Grunde lagen. In der Literatur sind nämlich drei Variationen genannt, die als Alternative bei Unverträglichkeit (z. B. Allergie gegen Amoxicillin) oder anderen Unverträglichkeitsreaktionen bzw. ausbleibendem Therapieerfolg zur Verfügung stehen müssen.

Fazit:

Weiter Kombinationen müssen akzeptiert werden. Andernfalls ist eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung abzugeben, warum andere Kombinationen bei diesen Indikationen von der Positivliste ausgeschlossen werden sollen.

Homöopathika

Neugliederung der Homöopathika erforderlich

Der Anhang 2 Homöopathika sollte nach Auffassung des BPI bezüglich der zugelassenen Homöopathika mit Indikationen in die Hauptliste integriert und somit nach ATC-Code gegliedert werden. Nur Homöopathika ohne Indikationsanspruch und Synonymverzeichnis lateinisch-deutsch sollten im Anhang verbleiben (s. Teil I der BPI-Stellungnahme).

Begründung:

1. Der ATC-Code ist ein Ordnungsprinzip. Dieses Ordnungsprinzip kann bei allen Homöopathika mit Indikationsanspruch verwendet werden. Die Einteilung nach ATC-Code wird bereits seit Jahren z.B. von IMS Health, WIDO-Institut etc. vorgenommen.
2. Die Einteilung aller Arzneimittel nach dem Ordnungsprinzip ATC-Code erleichtert sowohl dem Arzt als auch den Krankenkassen die Suche nach den entsprechenden Homöopathika.
3. Wenn keine einheitliche Liste erstellt werden sollte, ist der ATC-Code als Ordnungsprinzip im Zuge der Einheitlichkeit der Positivliste zumindest in jedem Teil der Positivliste einheitlich anzuwenden.
4. Da im Anhang 1 „Phytotherapeutika“ die Phytotherapeutika nach dem Ordnungsprinzip ATC-Code eingeteilt wurden, ist dies allein schon der Beweis für eine durchzuführende Einteilung der Arzneimittel der besonderen Therapierichtung, insbesondere der zugelassenen Homöopathika, nach dem ATC-Code.
5. Homöopathika mit Indikationsanspruch – in der Regel sind dies homöopathische Komplexmittel – werden von Therapeuten meistens nach Indikationen und nicht nach homöopathischen Arzneimittelbildern verordnet. Aus diesem Grund werden Homöopathika im GKV-Bereich auch von Ärzten ohne Zusatzqualifikation Homöopathie erfolgreich eingesetzt.

Aufnahme synonyme Wirkstoffbezeichnungen zur Klarstellung erforderlich

Der BPI unterstützt weiterhin die von den Mitgliedsfirmen vorgebrachten Anträge hinsichtlich der Aufnahme von synonymen Wirkstoffbezeichnungen (s. Anlage) in den Anhang 2 der Positivliste „Arzneimittel der besonderen Therapierichtung Homöopathie“.

Begründung:

Es handelt sich um Wirkstoffe, die im o. g. Anhang zwar aufgeführt werden, allerdings unter anderer Bezeichnung. Um Verwirrungen und Unklarheiten zu vermeiden, halten wir die Aufnahme der Synonyme für dringend erforderlich.

Aufnahme abweichender Schreibweisen

Der BPI unterstützt außerdem die von den Mitgliedsfirmen vorgebrachten Anträge auf Aufnahme von abweichenden Schreibweisen der Wirkstoffe (s. Anlage) in den Anhang 2 der Positivliste „Arzneimittel der besonderen Therapierichtung Homöopathie“. Diese Stoffe sind in der Positivliste aufgeführt, jedoch in abweichender Schreibweise.

Begründung:

Die abweichende Schreibweise kann bei computergestützter Erstellung der Präparatliste auf Basis dieser Wirkstoffliste zu unberechtigten Ausschlüssen führen.

Homöopathisches Kombinationspräparat zur oralen Anwendung gegen Otitis Media

Für das homöopathische Kombinationsarzneimittel mit Aconitum napellus dil. D6, Capsicum annum dil. D4, Chamomilla recutita Ø, Echinacea purpurea Ø, Hydrargyrum cyanata dil. D6,

Hydrastis canadensis dil. D4, Jodum dil. D4, Natrium tetraboracicum dil. D4, Sambucus nigra ∅ und Sanguinaria canadensis ∅ liegt eine kontrollierte, offene, prospektive Studie gemäß den „Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen“ des BfArM vom 12. November 1998 zum Vergleich zweier Therapiestrategien (naturheilkundlich mit homöopathischem Kombinationspräparat versus nicht-naturheilkundlich) bei Kindern mit Otitis media aus dem Jahr 2002 vor.

Ergebnis:

Das statistische Ergebnis zeigt eine Nichtunterlegenheit der naturheilkundlichen Behandlung mit Otovowen[®] in der Heilungslatenz gegenüber der nicht-naturheilkundlichen Behandlung.

Das Design einer offenen Studie wurde aus folgenden Gründen gewählt:

- eine placebo-kontrollierte Studie verbietet sich aus ethischen Gründen;
- eine vergleichende Studie Otovowen[®]/Antibiotika verbietet sich ebenfalls aus ethischen Gründen;
- Otovowen[®] ist ein homöopathisches Arzneimittel in flüssiger Form mit charakteristischem, nicht in einer Placeboform darstellbarem Geschmack;
- die Besonderheiten der homöopathischen Therapierichtung bzw. ihre Grenzen können nur in einem offenen Studiendesign berücksichtigt werden.

Die hier vorgelegte Studie ist unter Berücksichtigung der genannten Punkte die methodologisch durchführbare Studie zum Nachweis der angemessenen Wirksamkeit bei den beanspruchten Anwendungsgebieten. Es liegt daher ein begründeter Ausnahmefall gemäß den „Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen“ Punkt 4 c) für den Nachweis der Wirksamkeit vor.

Fazit: Das homöopathische Kombinationsarzneimittel entspricht nach Maßgabe der Anforderungen in 2 Abs. 6 des Gesetzesentwurfs über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung den Kriterien einer evidenzbasierten Medizin. Seine Aufnahme in den Hauptteil ist daher begründet..

Hormonersatztherapie (HRT) (G03CA)

Die vorliegende Positivliste schränkt die Erstattung der HRT wie folgt ein:

- *„Nur bei erheblichen Beschwerden durch Östrogenmangel“*

Dies ist nach Auffassung des BPI nach dem jetzigen Erkenntnisstand nicht gerechtfertigt

Die vorgesehene Einschränkung der Positivliste ist offensichtlich als Folge der Ergebnisse der abgebrochenen WHI-Studie zu sehen. Eine Abweichung von den zugelassenen Indikationen hat weitgehende Konsequenzen – für Patientin und Pharmaunternehmen. Beispielhaft sei hier nur die klinische Forschung erwähnt, die nicht „erhebliche Beschwerden“ untersucht hat, sondern klimakterische Beschwerden, Osteoporoseprophylaxe etc.

Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass das europäische Risikoverfahren zur HRT noch läuft und daher das deutsche Stufenplanverfahren noch nicht begonnen wurde. Die Bewertung, ob und inwieweit die Indikationen eingeschränkt werden sollen, ist wissenschaftlich noch offen.

Der Entwurf der Summary of Product Characteristics (SmPC) der Mutual Recognition Facilitation Group sieht zwar Einschränkungen vor, aber der Vorgriff in der Positivliste nur erhebliche Östrogenmangel-Beschwerden zu erstatten, ist davon nicht abgedeckt und somit wissenschaftlich nicht nachzuvollziehen. Dies macht deutlich, dass die Definition der Wirksamkeit unter Berücksichtigung möglicher Arzneimittelrisiken im Rahmen der Zulassung zunächst eine grundlegende Voraussetzung auch für eine Bewertung im Rahmen der GKV-Verordnungsfähigkeit darstellt.

Dieses Beispiel zeigt, dass es weder sinnvoll noch akzeptabel ist, dass durch die Kommission des Instituts für Arzneimittelversorgung in der GKV parallel zu den Zulassungsbehörden Bewertungen der Wirksamkeit und der Risiken von Arzneimitteln stattfinden. Allenfalls können die Ergebnisse der Bewertungen durch die Zulassungsbehörden durch das Institut in die Bewertung der Wirtschaftlichkeit der Arzneimittel einbezogen werden. Ansonsten könnte die Meinung der Positivlistenkommission der gesamten wissenschaftlichen Behörden-Kompetenz in Europa entgegenstehen. In keinem Fall ist deshalb aus jetziger Sicht eine Einschränkung in der Positivliste zu begründen. Die neuesten Daten der Subgruppenanalyse der WHI-Studie zur Verringerung der Frakturen belegen die Wirksamkeit der Therapie. Die Daten werden voraussichtlich Anfang nächsten Jahres publiziert. Hier muss eine neue Bewertung erfolgen.

Osteoporoseprophylaxe sollte zumindest bei Risikopatientinnen erstattet werden. Es sind keine ausreichenden Alternativen in der vorliegenden Positivliste vorhanden, da andere Präparate entsprechend der Positivliste erst bei schwerer Osteoporose, d.h. bei vorliegender Fraktur erstattungsfähig sind. Generell ist der Begriff „erhebliche Beschwerden“ nicht genau zu definieren - letztendlich bleibt nur das subjektive Empfinden der Patientin und damit liegt die Entscheidung beim Arzt, ob verordnet wird – nach eigener Nutzen-Risiko-Bewertung in jedem Einzelfall.

Fazit:

Eine Nutzen-Risiko-Bewertung muss jeweils vom Arzt zusammen mit der einzelnen Patientin durchgeführt werden. Dieses Beispiel zeigt, dass es weder sinnvoll noch akzeptabel ist, dass durch die Kommission des Instituts für Arzneimittelversorgung in der GKV parallel zu

den Zulassungsbehörden Bewertungen der Wirksamkeit und der Risiken von Arzneimitteln stattfinden. In keinem Fall ist deshalb aus jetziger Sicht eine Einschränkung in der Positivliste zu begründen.

**Immuntherapeutikum, Magen-Darm-Mittel
(A07FA07; A07FA08; A07FA07; A07FA08)**

Die vorgelegten Unterlagen dokumentieren die Wirksamkeit der Symbioflor-Präparate auf Basis randomisierter klinischer Studien. Die klinisch relevanten Indikationen sind:

- Verminderung der Rezidivrate bei Bronchitis und Sinusitis
- Funktionelle Störungen des Magen-Darmtraktes und bei Reizdarm
- Reizdarm (Colon irritabile).

Die Arzneimittel sind

- für eine zweckmäßige, ausreichende und notwendige Behandlung von Krankheiten bzw. erheblicher Gesundheitsstörungen geeignet;
- die Wirksamkeit bei chronisch rezidivierenden Atemwegsinfekten – speziell chronische Bronchitis und Sinusitis - und bei gastrointestinalen Störungen ist eindeutig belegt;
- ein mehr als geringfügiger therapeutischer Nutzen, gemessen am Ausmaß des erzielbaren therapeutischen Effekts liegt vor.

Die Therapie funktioneller Darmerkrankungen zeichnet sich durch gute Wirksamkeit bei geringer Nebenwirkungsrate aus. Für die Rezidivverhütung von Atemwegsinfektionen stehen keine vergleichbaren Alternativen zur Verfügung.

Doppelblinde-Plazebo-kontrollierte multizentrische Studien liegen vor, sodass

- die therapeutische Relevanz der wissenschaftlichen Erkenntnisse und die Erfolgswahrscheinlichkeit bei den genannten Indikationen gegeben sind,
- die Arzneimittel **nicht** für geringfügige Gesundheitsstörungen bestimmt sind.

Fazit:

Eine Aufnahme dieser in ihrer Wirksamkeit nachgewiesenen und nebenwirkungsarmen Arzneimittel in den Hauptteil der Positivliste ist begründet, da sie die Kriterien des § 2 Abs. 6 AMPoLG erfüllen. Eine Nichtaufnahme ist objektiv und überprüfbar zu begründen.

Infusionslösungen

Antrag auf **Aufnahme** der Begriffe: Spurenelemente **unter B05BA10**, Vitamine **unter B05BA10**.

Vorschlag

Neu

B05BA Lösungen zur parenteralen Ernährung
verordnungsfähig

B05BA01	Aminosäuren
B05BA02	Fett-Emulsionen
B05BA03	Kohlenhydrate
Bo5BA10	Aminosäuren + Kohlenhydrate + Elektrolyte (ggf.) + Spurenelemente (ggf.) + Vitamine (ggf.)
B05BA10	Aminosäuren + Kohlenhydrate + Fett-Emulsionen + ggf. Elektrolyte + Spurenelemente (ggf.) + Vitamine (ggf.)

Begründung

Unter dem ATC – Code/Hauptteil sind unter dem ATC-Code B05BA die Lösungen einer parenteralen Ernährung genannt. Der ATC-Code B05BA 01, B05BA 02, B05BA 03 listet die Einzelsubstrate der Lösungen auf. Unter B05BA 10 sind Einzelsubstrate gelistet, die zur **Mischung** einer parenteralen Ernährung verwendet werden. Demnach gibt es die Möglichkeit eine Mischung aus

- Aminosäuren, Kohlenhydrate, Elektrolyte
- Aminosäuren, Kohlenhydrate, Fett – Emulsionen, Elektrolyte

zu mischen. In beiden Varianten sind weder **Spurenelemente** noch **Vitamine** gelistet. Die parenterale Ernährung dient der **vollständigen** Ernährung eines Patienten. Spurenelemente und Vitamine sind essentielle Nahrungsbestandteile, die der Körper nicht selbst herstellt und somit der parenteralen Ernährung zugesetzt werden müssen, analog zu den bereits gelisteten Elektrolyte unter B05BA 10.

Inositolnicotinat (C04AC03)

Für Inositolnicotinat liegt eine positive Monographie vor (Bundesanzeiger Nr. 39 vom 24.02.1990). Die therapeutische Wirksamkeit der Nicotinsäure, der pharmakologisch relevanten Komponente von Inositolnicotinat, ist durch zahlreiche kontrollierte, randomisierte und doppelblinde Studien gut dokumentiert. Die Indikationen sind: Primäre, diätrefraktäre Hyperlipoproteinämien mit erhöhten Plasmaspiegeln von LDL, VLDL u. IDL, auch wenn diese kombiniert sind mit einem Persistieren von Chylomikronen u. Chylomikronen-Remnants im Nüchternstadium: Typ V, Typ IV, Typ III, Typ II b u. Typ II a. Sekundäre Hyperlipoproteinämien, sofern die jeweilige Grundkrankheit nicht ausreichend behandelbar ist.

Die Forderungen, die an einen Lipidsenker gestellt werden - ausreichende lipidsenkender Effekt, breites Wirkpotential auf das pathologisch veränderte Lipidmuster im Plasma und gute Verträglichkeit – werden von der Nicotinsäure und Inositolnicotinat erfüllt. Hinsichtlich der cholesterinsenkenden und lipotropischen Wirkung wird dem Inositolnicotinat sogar eine höhere Wirksamkeit zugesprochen als der reinen Nicotinsäure (Monograph: Inositol Hexaniacinate 1998).

In der Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study (CLAS) führte Nicotinsäure in Kombination mit Colestipol zu einer deutlichen Verlangsamung der Progression der Koronarsklerose beziehungsweise zu einer verstärkten Regression vorhandener Läsionen¹. Eine Verlangsamung der Progression der Koronarsklerose beziehungsweise eine verstärkte Regression vorhandener Läsionen wurden auch in einer kürzlich abgeschlossenen neuen noch nicht publizierten Studie mit 160 kardiovaskulär erkrankten Patienten beobachtet, die über einen Zeitraum von 3 Jahren mit Niacin und Simvastatin behandelt worden waren. Mit der Kombinationstherapie konnte die Herzinfarktrate im Vergleich zu Placebo um 70 % gesenkt werden; gegenüber einer Monotherapie mit Simvastatin wurde die Zahl der Herzinfarkte halbiert (Quelle: American Heart Association's Scientific Sessions 2000 in New Orleans).

Hyperlipoproteinämien, insbesondere solche, die diätetisch nicht beeinflussbar sind, stellen den bedeutsamsten Risikofaktor für die Entstehung atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen und deren klinische Manifestationsformen dar, unter denen die koronare Herzkrankheit sicherlich die klinisch bedeutsamste Folgekrankheit ist sowohl als Krankheits- als auch als Todesursache in den westlichen Ländern.

Durch die Anwendung von lipidsenkenden Substanzen als Präventivmaßnahme können erhebliche Kosten eingespart werden, die die Behandlung der koronaren Herzkrankheit nach sich zieht. Erhebliche Einsparungen können auch im Bereich der stationären Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und/oder Myokardinfarkt erzielt werden, wenn eine medikamentöse Atherosklerose-Prophylaxe durchgeführt wird.

Die frühzeitige Behandlung von Hyperlipoproteinämien mit adäquaten Lipidsenkern ist kostengünstiger und ökonomischer als die Therapie schwerwiegender Folgeerkrankungen der Atherosklerose, gerade im Hinblick auf die Kosten, die Verdienstausschlag, Arbeitsunfähigkeit und Frühinvalidität koronargeschädigter Patienten mit sich bringen.

Fazit:

Die geforderten protektiv anhaltenden lipidsenkenden Wirkungen (Senkung von LDL und Triglyzeriden, Erhöhung von HDL) sind der Nicotinsäure und Inositolnicotinat ebenso zuzusprechen wie den CSE-Hemmern.

Interleukin-2, Aldesleukin (L03AC01)

Das metastasierte Nierenzellkarzinom stellt eine schwerwiegende Gesundheitsstörung dar, deren Prognose ohne adäquate Behandlung mit einem medianen Überleben von 8 Monaten sehr ungünstig ist. Während sich konventionelle zytostatische Chemotherapien hier als wirkungslos herausgestellt haben, ist die therapeutische Effektivität der zytokinbasierten Immuntherapie (Interleukin-2 und/oder Interferon- α) beim metastasierten Nierenzellkarzinom anhand von zahlreichen klinischen Prüfungen belegt. Nur für die Immuntherapie ist ein Überlebensvorteil für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom gesichert.

Die aktuellen interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft 2002 sehen daher für diese lebensbedrohliche Erkrankung als Therapie der Wahl („First-Line“) die Interleukin-2 (Aldesleukin-) haltige Immunchemotherapie vor, für die ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten gegenüber anderen Behandlungsansätzen ohne Aldesleukin nachgewiesen worden ist.

Aldesleukin ist unverzichtbarer Bestandteil dieser derzeit wirksamsten Standardtherapie, welche zum Teil eine vollständige Rehabilitation der Patienten in ihr privates und berufliches Umfeld ermöglicht. Aldesleukin belegt damit seinen entscheidenden therapeutischen Nutzen. Die Behandlung mit Aldesleukin ist darüber hinaus zweckmäßig gegenüber anderen Therapien ohne Aldesleukin: Die jüngst veröffentlichten Ergebnisse einer multizentrischen prospektiv-randomisierten Phase 3-Studie (EBM-Level: IA) belegen den signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom durch die IL-2-haltige Immuntherapie gegenüber der Kombination aus IFN- α + Vinblastin. So betrug das mediane Überleben nach IL-2-haltiger Immunchemotherapie (IL-2 + IFN- α + 5-FU) 25 Monate+ im Vergleich zu 16 Monaten nach Therapie mit IFN- α + Vinblastin. (ASCO 2002)

Interleukin-2, Aldesleukin

Fazit:

Die Anwendung von Interleukin-2 (Aldesleukin) bei metastasiertem Nierenzellkarzinom ist sicher und kann generell ambulant erfolgen, wobei die Patienten die subkutane Verabreichung der Arznei meist selbst vornehmen.

Für Aldesleukin sind somit die Ausschlusskriterien gemäß § 2 Abs. 6 des neuen Gesetzesentwurfes nicht anwendbar. Aldesleukin ist in den Entwurf zur Positivliste aufzunehmen. Ablehnungen sind zu begründen.

Kalium- Magnesium-Verbindungen (C01BX – Andere Antiarrhythmika)

Mit Kalium-Magnesium-Verbindungen zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen bestehen seit vielen Jahren klinische Erfahrungen. Der klinische Einsatz dieser Arzneimittel basiert auf wissenschaftlichem Erkenntnismaterial, das die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit und damit den therapeutischen Nutzen der Kalium-Magnesium-Verbindungen medizinisch belegt. Die Gabe von Kalium und Magnesium hat anerkanntermaßen therapeutische Bedeutung bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere bei Herzrhythmusstörungen unterschiedlicher Genese.

Elektrophysiologische und klinische Befunde belegen, dass die kombinierte Gabe von Kalium *und* Magnesium in Form von Kalium-Magnesium-Verbindungen deutliche therapeutische Vorteile gegenüber der einzelnen Gabe der Monosubstanzen bietet. Intrazelluläre Kaliumverluste sind in der Regel mit Magnesiumverlusten vergesellschaftet, weil Magnesium für einen ausreichenden Einstrom von Kalium in das Zellinnere notwendig ist.

Wissenschaftliche Belege zeigen, dass die Kalium-Magnesium-Therapie in der Lage ist, Arzneimittel induzierte QT-Verlängerungen zu normalisieren. Somit leistet die Kalium-Magnesium-Therapie einen entscheidenden Beitrag dazu, das Risiko der Entwicklung von Torsade de Pointes-Arrhythmien zu reduzieren. Dies ist deshalb so wichtig, da die Prognose der Torsade de Pointes ungünstiger ist als allgemein angenommen. Die Letalität liegt selbst bei Einsatz aller Maßnahmen bei annähernd 30%. Dies unterstreicht die medizinische Notwendigkeit einer Prophylaxe zur Verhinderung von Torsade de Pointes-Arrhythmien durch eine frühzeitige Gabe von Kalium und Magnesium. Dadurch ist das Potential für eine Senkung der Sterblichkeit gegeben.

Neben den medizinischen Vorteilen einer frühzeitigen Gabe von Kalium und Magnesium sind auch pharmakoökonomische Aspekte zu berücksichtigen: Die Wahrscheinlichkeit kostenintensiver intensivmedizinischer Behandlungen lässt sich durch die Gabe von Kalium und Magnesium deutlich reduzieren. Darüber hinaus existieren weitere Belege aus pharmakoökonomischen Untersuchungen, die die Wirtschaftlichkeit einer Therapie mit Kalium-Magnesium-Verbindungen bei Herzrhythmusstörungen gezeigt haben.

Dabei werden folgende Indikationsgebiete gemäß den Maßgaben der Evidenz basierten Medizin abgedeckt:

- Herzrhythmusstörungen bei Vorliegen eines Kalium/Magnesium-Mangels
- Kalium/Magnesium Mangelsyndrom
- Digitalis-Intoxikation und –Intoleranz.

Fazit:

Die Evidenz basierten Belege zeigen, dass durch die orale Kalium-Magnesium-Therapie eine effektive Vermeidung von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen gegeben ist und damit das Potential besteht, die Sterblichkeit an malignen Herzrhythmusstörungen zu senken. Zusätzlich ist der wirtschaftliche Vorteil zu sehen, mögliche intensivmedizinische Behandlungsmaßnahmen im Zusammenhang mit diesen malignen Herzrhythmusstörungen zu reduzieren. Die Kombination von Kalium- und Magnesiumsalzen ist sinnvoll, pharmakologisch und klinisch-therapeutisch begründbar und bietet Vorteile gegenüber der Einzelgabe der beiden Kombinationspartner.

Seite 102 von 138

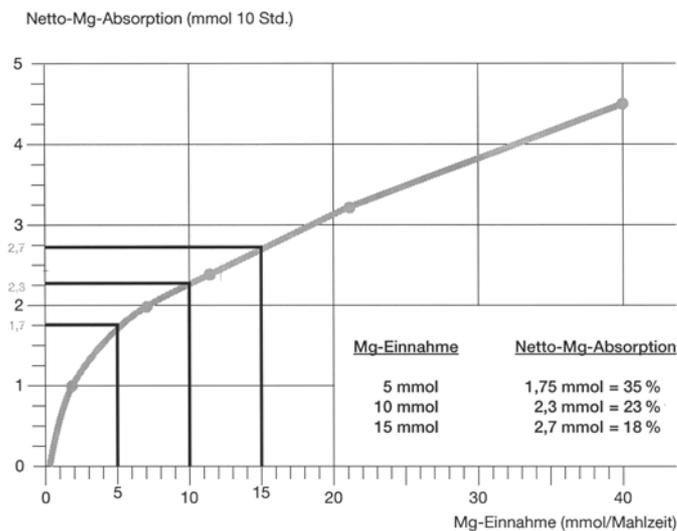
Eine Ablehnung darf unter Bezug auf die Europäische Transparenz-Richtlinie 89/105/EWG nur auf Basis objektiver und überprüfbarer Kriterien erfolgen. Diese Begründung ist den antragstellenden Firmen mitzuteilen.

Magnesium (A 12CC)

Einschränkung der Verordnungsfähigkeit medizinisch nicht begründet

Gemäß Referentenentwurf vom 15. November 2002 sollen orale Magnesium-Arzneimittel nur noch verordnungsfähig sein, wenn sie mindestens 5 mmol Mg pro abgeteilter Arzneiform enthalten. Dies ist wissenschaftlich nicht begründet:

- Der **therapeutische Effekt** von Arzneimitteln mit weniger als 5 mmol Magnesium pro abgeteilter Darreichungsform ist sogar höher. Da abgeteilte Arzneiformen unter 5 mmol Mg therapeutisch effektiver (weil besser resorbierbar). Zusätzlich sind sie preiswerter. So belegen Fine et al. (1991) in einer Untersuchung, dass die Resorption von Magnesium nicht linear ist. Folgende Darstellung (übersetzt und übertragen aus Fine) zeigt klar, dass die Resorption von Magnesiummengen unter 5 mmol besser ist als über 5 mmol.
- Bei einer Einmalgabe von 1,5 mmol Mg werden bereits 1 mmol Mg resorbiert, also 65% der gegebenen Menge (Diese Dosierung wurde explizit bei Fine gemessen, sie ist nicht extrapoliert). Gibt man Dosierungen von 5 und mehr mmol nimmt die Netto-Absorption ab.



Mit Einmalgaben von weniger als 5 mmol Mg pro abgeteilter Arzneiform ist das Ausmaß des erzielbaren therapeutischen Effekts also verhältnismäßig größer.

- **Die Verordnung niedrig dosierter Arzneiformen ist preiswerter** und darf keinesfalls von einer Positivliste ausgeschlossen werden, die eine ökonomische Arzneimittelverordnung zum Ziel hat. Um z. B. eine Resorption von 3-3,5 mmol zu erreichen, benötigt man von niedrig dosierten Formen nur 4,5 mmol pro Tag (3 x 1,5 mmol) während man von den 5 mmol-Dosierungen 10 mmol pro Tag verabreichen muss (2 x 5 mmol). Ein Patient kann also mit 3 x 1,5 mmol Mg genauso effektiv therapiert werden wie mit 2 x 5 mmol aber für fast die Hälfte des Preises (Basis der Kostenrechnung: Festbeträge für 5 mmol und für 1,65 mmol).
- Die **Verträglichkeit von niedrig dosierten Magnesium-Arzneimitteln ist besser**, da nicht-resorbiertes Magnesium über den Stuhl ausgeschieden wird und Durchfall verursacht. Neben dem stärkeren therapeutischen Effekt von Arzneiformen mit weniger als 5 mmol Mg sind niedrig dosierte Darreichungsformen auch besser verträglich.
- Besonders **ältere Patienten** mit Gastroparese, Hiatusinsuffizienz oder Gastritis benötigen kleine, gut resorbierbare, feste Arzneiformen, da sie auf flüssige Darreichungsformen oft mit Refluxösophagitis oder Oberbauchbeschwerden reagieren. Für diese Patienten sind die mit dem Referentenentwurf ausgeschlossenen niedrig dosierten Arzneiformen zur Therapie eines krankheits- oder arzneimittelbedingten Magnesiummangels unentbehrlich.
- Die vorgesehene Grenzziehung von 5 mmol pro abgeteilter Darreichungsform berücksichtigt auch nicht die unterschiedliche Resorption von Magnesium bei Verabreichung verschiedener Magnesiumsalze. Kleine, Compliancefreundliche feste Arzneiformen mit gut resorbierbaren organischen Magnesiumverbindungen können nur hergestellt werden, wenn sie weniger als 5 mmol Mg enthalten, da diese organischen Verbindungen voluminöser sind. Die anorganische Verbindung Magnesiumoxid ist zwar weniger voluminös aber auch schlechter resorbierbar. Auch hier gilt dann das Argument des besseren erzielbaren therapeutischen Effekts und der niedrigeren Kosten für die besser resorbierbaren organischen Verbindungen.

Fazit: Die vorgesehene Grenzziehung von 5 mmol Mg pro abgeteilter Arzneiform für die Verordnungsfähigkeit ist zu hinterfragen, da gerade abgeteilte Arzneiformen unter 5 mmol Mg therapeutisch effektiver (weil besser resorbierbar) sind. Zusätzlich sind sie preiswerter. Besonders wichtig sind niedrig dosierte Arzneiformen für ältere Patienten mit Gastroparese, Hiatusinsuffizienz oder Gastritis, die auf flüssige Darreichungsformen oft mit Refluxösophagitis oder Oberbauchbeschwerden reagieren. Die niedriger dosierten Magnesiumpräparate erfüllen somit die Kriterien des § 2 Abs. 6 AMPoLG; ihre Aufnahme in den Hauptteil der Liste ordnungsfähiger Arzneimittel in der vertragsärztlichen Versorgung ist daher medizinisch und wirtschaftlich sachgerecht. Eine Nichtaufnahme ist objektiv und überprüfbar zu begründen.

Meningokokken-Impfstoffe (J07AH)

Derzeit sind in Deutschland 3 konjugierte Meningokokken-C-Impfstoffe zugelassen: Meningitec (Wyeth), Menjugate (Chiron-Behring) und NeisVac (Baxter). Für Neisvac, das gerade neu zugelassen war (26.7.2001), wurde anlässlich des Vorentwurfs die Aufnahme in die Positivliste mit dem Hinweis auf die Zulassungsdaten beantragt.

Unter dem ATC Code J07AH07 ist nun der Wirkstoff als "Meningokokken-Gruppe-C-Oligosaccharid-Diphtherie-CMR197-Protein-Konjugat" definiert, d.h. in diesem Fall wurde die Bezeichnung des Trägerproteins selbst Teil der Wirkstoffbezeichnung. Zunächst hat sich hier ein Schreibfehler eingeschlichen: Es müsste „CRM“ heißen. Darüber hinaus enthalten nur Meningitec und Menjugate das CRM197-Protein als Träger, während NeisVac Tetanustoxoid als Trägerprotein enthält. Durch die erweiterte Wirkstoffbezeichnung ist somit Neisvac von der Positivliste und damit von der Erstattung de facto ausgeschlossen.

Fazit:

Der BPI schlägt daher vor, entweder die Wirkstoffbezeichnung durch Weglassen der genauen Trägerproteinbezeichnung zu verallgemeinern, z. B. "Meningokokken-Gruppe-C-Oligosaccharid-Konjugatimpfstoffe" oder "Meningokokken-Gruppe-C-Oligosaccharid, konjugiert mit Trägerprotein" oder die genaue Wirkstoffbezeichnung "Meningokokken-Gruppe-C-Oligosaccharid-Tetanustoxoid-Konjugat" hinzuzufügen und damit die Liste zu präzisieren, sodass eine korrekte Zuordnung aller Fertigarzneimittel möglich ist.

Methantheliumbromid als Antihidrotikum (D11AA)

Antihidrotika sind in der Gesetzesvorlage nicht berücksichtigt, wodurch den Patienten keinerlei Therapie in diesem Krankheitsbild zur Verfügung steht. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für die Patienten ein hoher Leidensdruck besteht.

Eine kürzlich durchgeführte randomisierte klinische Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Methantheliumbromid bei fokaler Hyperhidrosis zeigt im Vergleich zur Placebo-Gruppe einen signifikanten Rückgang der axillären Schweißproduktion unter Methantheliumbromid. In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen, bei denen bereits mindestens eine Standardtherapie z.B. Aluminiumchlorid eine unzureichende Wirkung zeigte. Als Nebenwirkung trat bei allen Patienten nur eine anfängliche Mundtrockenheit auf. Belastende Nebenwirkungen traten bei keinem Patienten auf.

Als Therapieoptionen für fokale Hyperhidrosis stehen neben weniger wirksamen Aluminiumchloridhaltigen Externa und Salbeiextrakte nur das systemische Anticholinergikum Borna-Cinchon zur Verfügung, das als Anti-Parkinsonmittel erhebliche zentrale Nebenwirkungen entwickeln.

Fazit:

Die Aufnahme von Methantheliumbromid in die Positivliste wird als medizinisch begründet angesehen.

Es fehlt eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung, warum Methanthelium bei dieser Indikation von der Positivliste ausgeschlossen werden soll.

Migränemittel

Kombination aus Paracetamol und Metoclopramid (N02CX59)

Kombination aus Paracetamol und Dimenhydrinat (A04AB52)

Kombination aus Paracetamol und Codein (A04AB52)

Migräne ist keine geringfügige Gesundheitsstörung

Migräne ist ein seit langem bekanntes, selbständiges Krankheitssyndrom und gehört nach dem episodischen Spannungskopfschmerz zu den häufigsten Kopfschmerzformen (Göbel et al. 1999). Etwa 6 bis 8% aller Männer und 12 bis 14% aller Frauen leiden unter einer Migräne (Rasmussen 1995). Vor der Pubertät beträgt die Häufigkeit der Migräne 4 bis 5%, wobei Jungen und Mädchen gleich häufig betroffen sind (Diener et al. 1999). Im Erwachsenenalter überwiegt das weibliche Geschlecht mit etwa 2,5 zu 1 (Göbel et al. 1999). Aufgrund der ausgeprägten, oftmals bis zu 72 Stunden anhaltenden Symptomatik – pulsierende, selbst unter geringer psychischer Belastung sich verschlimmernde Kopfschmerzen von starker Intensität einerseits, quälende vegetative Beschwerden wie Übelkeit, Brechreiz und/oder Erbrechen andererseits – stellt sich die Migräne als ein Krankheitsbild dar, das unbestrittenermaßen behandlungsbedürftig ist.

Eine ursächliche kausale Behandlung der Migräne (ICD-10 G43) ist bis heute nicht möglich. Mit Ausnahme der Migräneprophylaxe ist der Zweck aller therapeutischen Mittel die symptomatische Behandlung des einzelnen Migräneanfalls mit den Leitsymptomen Schmerz sowie Übelkeit, Erbrechen und Schwindel.

Kombinationsbegründungen (Indikationen: Migräne und vaskuläre Kopfschmerzen, bes. mit Übelkeit und Erbrechen)

Die Kombination von **Paracetamol mit Metoclopramid** bietet sich für die Indikation des einfachen Migränefalles an, da das Prokinetikum nicht nur die gastrointestinalen Beschwerden deutlich mindert, sondern auch die analgetische Wirkung von Paracetamol verstärkt und die während des Migränefalls herabgesetzte oder verzögerte Resorption des Analgetikums normalisiert oder sogar steigert.

Kombination aus **Paracetamol und Dimenhydrinat**: Für Dimenhydrinat liegt eine Standardzulassung vor (Standardzulassung 1993), Paracetamol ist in einer positiven Monographie beschrieben (Bundesanz. Nr. 165; 1993). Das Antiemetikum/Antivertiginosum Dimenhydrinat mindert nicht nur deutlich die gastrointestinalen Beschwerden, sondern trägt durch seine gefäßstabilisierenden Effekte zusätzlich zur Analgesie bei.

Paracetamol und Codein: Durch die Kombination von Paracetamol mit dem zentral wirksamen Morphinderivat Codeinphosphat ergibt sich ein synergistischer Effekt bezüglich der analgetischen Wirkung dieser beiden Wirksubstanzen; eine vergleichbare Wirkung wäre bei einer Monotherapie nur durch nicht unbeträchtliche Erhöhung der Analgetikadosen der einzelnen Wirkstoffe zu erzielen.

Durch diese Kombinationen sind symptomatische Oraltherapien aller Hauptsymptome der einfachen Migräne (Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen) jeweils mit nur einem Präparat möglich. Die Kombinationspräparate können gestuft angewendet werden. Die Kombinationspräparate stehen in guter Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft.

Fazit:

Zahlreiche klinische Studien belegen die therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der fixen Arzneistoffkombinationen. Der mehr als geringfügige therapeutische Nutzen der Kombinationen ist durch die vom BfArM erteilten Zulassungen dokumentiert. Therapeutische Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit sind in hinreichendem Maße gegeben, daher wird die Aufnahme dieser Kombinationen in die Positivliste als begründet angesehen.

Migränemittel

Aufnahme eines Petasites Extraktes in den Hauptteil der Positivliste

Unabhängig von der grundsätzlichen Kritik am Aufbau der Positivliste weist der BPI beim Erhalt der jetzigen Gliederung darauf hin, dass klinische Studien mit einem Petasites-Extrakt vorliegen. Das Arzneimittel mit diesem Extrakt entspricht daher nach Maßgabe der Anforderungen in § 2 Abs. 6 des Gesetzesentwurfs über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung den Kriterien einer evidenzbasierten Medizin.

1. Klinische Studie aus dem Jahr 1995:

Randomisierte, doppel-blinde, kontrollierte, Parallelgruppen-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit des Petasites-Extraktes gegen Placebo bei der prophylaktischen Behandlung der Migräne. Diese klinische Studie wurde im *International Journal of clinical pharmacology and therapeutics* (Vol. 38, No.9) veröffentlicht (M. Grossmann and H. Schmidramsl, 2000).

Mittlerweile wurde für Zulassungsunterlagen diese Studie einer Reanalyse gemäß *ICH-Guideline* (ITT-Analyse anstelle von PP-Analyse) unterworfen. Diese Reanalyse hat die therapeutische Wirksamkeit von Petadox[®] Kapseln in einer quasi-konfirmatorischen Auswertung bestätigt.

2. Klinische Studie aus dem Jahr 2001:

Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, kontrollierte, Parallelgruppen-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zwei verschiedener Dosen (50 und 75 mg / 2 x täglich) Petasites-Extrakt gegen Placebo bei der prophylaktischen Behandlung der Migräne mit und ohne Aura.

Die Ergebnisse der klinischen Prüfungen zeigen, dass mit dem Petasites-Extrakt in der prophylaktischen Behandlung der Migräne die Anfallshäufigkeit um ca. 50% abgesenkt werden kann. Da für die prophylaktische Therapie nur Migräniker das Mittel nach den grundsätzlichen Therapiekriterien verordnet bekommen, die mehr als 3 Anfälle pro Monat oder sehr schwere Attacken haben, ist die mit dem Arzneimittel zu erreichende Senkung der Anfallshäufigkeit für den einzelnen Patienten als klinisch hoch relevant einzustufen. Die Lebensqualität wird wesentlich verbessert, der Schmerzmittelverbrauch herabgesetzt.

Auch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) empfiehlt in Ihren „Leitlinien 2002 zur Migränetherapie“ (www.dgn.org/leitl/migraene.pdf) dieses Präparat zur prophylaktischen Behandlung der Migräne.

Fazit:

Die hier eingereichten Unterlagen entsprechen dem Stand der Wissenschaft für den Wirksamkeitsnachweis dieses Petasiteshaltigen Extraktes.. Die belegten erzielbaren therapeutischen Ergebnisse gemessen am therapeutischen Nutzen rechtfertigen seine Aufnahme in den Hauptteil der Positivliste und die Erstattungsfähigkeit in der GKV.

Kupfer (A12CX50)

Mehr als geringfügiger therapeutischer Nutzen

In der Arzneimittel-Positivliste sind entsprechend § 2 Abs. 6 AMPoLG Arzneimittel aufzunehmen, „die für eine zweckmäßige, ausreichende und notwendige Behandlung, Prävention oder Diagnostik von Krankheiten oder erheblichen Gesundheitsstörungen geeignet sind; Voraussetzung für diese Eignung ist ein mehr als geringfügiger therapeutischer Nutzen, gemessen am Ausmaß des erzielbaren therapeutischen Effekts“.

Das trifft vollinhaltlich auf injizierbare Arzneimittel mit dem Wirkstoff Kupfer-II-chlorid bzw. Kupferglukonat zu. Es ist daher nicht nachvollziehbar, dass diese Arzneimittel als unwirtschaftliches Arzneimittel auf die Negativliste nach § 34 Abs. 3 SGB V gesetzt wurde. Diese Bewertung entspricht auch nicht dem aktuellen Erkenntnisstand.

Kupfer ist ein essentielles Spurenelement. Als integraler Bestandteil von mindestens 16 Enzymen ist Kupfer für wesentliche Prozesse des Körpers, wie Wachstum, Keratinbildung, Fortpflanzung, etc. notwendig. Der Eisenstoffwechsel und somit auch die Hämoglobinsynthese stehen in einem engen Zusammenhang mit dem Kupferstoffwechsel. Kupfermangelerscheinungen sind zwar sehr selten, aber möglich und in der Regel alimentär bedingt. Es besteht ein erhöhter Kupferbedarf bei akuten und chronischen Infektionen.

Kupfer-II-chlorid hat daher gemessen am Ausmaß des erzielbaren therapeutischen Effekts einen mehr als geringfügigen therapeutischen Nutzen bei Krankheiten oder erheblichen Gesundheitsstörungen aufzuweisen.

Therapeutische Notwendigkeit

Ein Kupfermangel kann nur durch Supplementierung von Kupfer behoben, bzw. vorgebeugt werden. Eine rechtzeitige Substitution kann Folgeerkrankungen, wie z.B. kardiovaskuläre Schäden, und die damit verbundenen Folgekosten verhindern. Kupfer-II-chlorid bzw. Kupferglukonat hat bei indikationsbezogener Bewertung nach einheitlichen Urteilsstandards keine zweckmäßigen therapeutischen Alternativen und einen hohen therapeutischen Nutzen aufzuweisen. Kupfer wird schon seit langem bei mit Kupfermangel assoziierten Erkrankungen eingesetzt und seine Wirkung ist hierfür hinreichend dokumentiert.

Anwenderkreis und Indikationen für mehr als geringfügige Gesundheitsstörungen

Personen, die an Kupfermangel leiden sind stark gefährdet. Zu ihnen gehören Säuglinge, die überwiegend mit Kuhmilch ernährt werden, Personen, die parenteral ernährt werden müssen, Personen, die eine Malabsorption an Kupfer haben und Personen, die sich hauptsächlich nur von Fertiggerichten ernähren. Ist ein Kupfermangel symptomatisch geworden, ist er nur durch entsprechende Kupfersupplementation zu beheben. Anderenfalls kommt es zu schwerwiegenden Folgeerkrankungen, deren Behandlung häufig sehr kostenintensiv ist.

Fazit:

Nach den oben aufgeführten Punkten sind die Kriterien in § 2 Abs. 6 Satz 1 AMPoLG erfüllt. Daher ist Kupferchlorid als Injektionslösung und Kupferglukonat in die Arzneimittel-Positivliste aufzunehmen.

Nicotin (N07BA01) als Mittel zur Raucherentwöhnung (N07BA)

Zusammenfassung:

Nicotinersatzprodukte zur Raucherentwöhnung sind in die Vorschlagsliste aufzunehmen, da sie die gesetzlichen Kriterien des § 33a SGB V erfüllen und nach medizinischer Bewertung zur Behandlung von Tabakabhängigkeit geeignet sind. Sie erfüllen die Kriterien der Evidenz-basierten Medizin auf höchstem Niveau.

Nicotinersatzprodukte sind zweckmäßig

Der therapeutische Nutzen wurde in mehr als 180 klinischen Studien belegt und in mehreren Metaanalysen bewertet. Entsprechend Angaben des Cochrane Review von 2001 wird bei Nicotinersatzpräparaten insgesamt eine Odds Ratio von 1,73 (95% CI 1,62 – 1,85) erzielt und liegt für die einzelnen Darreichungsformen und Stärken zwischen 1,63 und 2,27. Der therapeutische Nutzen und die klinische Relevanz kommen nicht zuletzt auch in zahlreichen positiven Zulassungsentscheidungen durch nationale und internationale Zulassungsbehörden zum Ausdruck.

Nicotinersatzprodukte sind notwendig

Eine Metaanalyse aller Studien zur Nicotintherapie hat ergeben, dass sich die Abstinenzraten annähernd verdoppeln. Dieser Effekt ist unabhängig von der Intensität weiterer unterstützender Maßnahmen. Ohnehin ist nur für eine Minderzahl der entwöhnungswilligen Patienten eine verhaltensorientierte Behandlung verfügbar und gewünscht. Die Behandlung der Tabakabhängigkeit mit Nicotinersatzprodukten ist wirksam. Nicotinersatztherapie ist zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten und Gesundheitsstörungen als Folge des Tabakkonsums geeignet.

Der Zusammenhang zwischen Rauchen und Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Atemwegserkrankungen ist erwiesen. Rauchen bzw. Tabakabhängigkeit ist ein Thema von zentraler Bedeutung für die öffentliche Gesundheit, da es die wichtigste Ursache von vermeidbaren Todesfällen darstellt. Es wird angenommen, dass allein in der EU jährlich 1,1 Mio Menschen an den unmittelbaren Folgen des Rauchens sterben. In Deutschland sind allein täglich mehr als 300 Todesfälle als Folge des Zigarettenkonsums zu beklagen. Jährlich erkranken 80.000-90.000 Raucher an Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie etwa 30.000 an Bronchialkarzinom.

Innerhalb der EU sind 34% aller Todesfälle bei Männern im Alter von 35–69 Jahre dem Rauchen zuzuschreiben. Der entsprechende prozentuale Anteil ist bei Frauen in derselben Altersgruppe zwar niedriger, allerdings ist auch hier ein ungünstiger Trend festzustellen (von 8% im Jahre 1985 auf schätzungsweise 12% im Jahre 1995). Aus Deutschland liegen ähnliche Zahlen vor. Dort schätzt man, dass von den Todesfällen im Zeitraum von 1950 bis 2000 beinahe 5 Millionen auf den Tabakkonsum zurückzuführen sind (Daten der WHO). Nach einer Studie aus Deutschland waren im Jahr 1993 22% aller männlichen und 5% aller weiblichen Todesfälle auf Tabakkonsum zurückzuführen, das entspricht 1,5 Millionen verlorene Lebensjahre durch das Rauchen.

Gleichbehandlung mit anderen Mitteln gegen Abhängigkeit erforderlich

Legt man die ICD-10 Kriterien zugrunde, so sind etwa 70-80% der Raucher als Tabakabhängige anzusehen. Nicht nachvollziehbar ist es daher, dass Mittel zur Behandlung der Substanzabhängigkeiten wie Opiatabhängigkeit (Methadon) und Alkoholismus (Acamprosat) nach dem vorliegenden Entwurf der Vorschlagsliste ordnungsfähiger Arzneimittel erstattungsfähig sind, Mittel zur Raucherentwöhnung jedoch nicht.

Therapeutischer Nutzen, Zweckmäßigkeit und klinische Relevanz belegt

In zahlreichen klinischen Studien konnte die Wirksamkeit von Nicotinpräparaten im Rahmen der Raucherentwöhnung kohärent nachgewiesen werden. Der therapeutische Nutzen, die Zweckmäßigkeit sowie die klinische Relevanz von Raucherentwöhnungsmitteln mit Nicotin kommen konsequent auch in zahlreichen positiven Zulassungsentscheidungen durch nationale und internationale Zulassungsbehörden zum Ausdruck. Die Therapie mit Nicotinpräparaten ist wesentlicher Bestandteil der Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Die hier eingesetzten Arzneimittel sind weltweit zugelassen.

Fazit:

Nicotinersatzprodukte zur Behandlung der Raucherentwöhnung sind in die Positivliste aufzunehmen, da sie die gesetzlichen Kriterien des § 33a SGB V erfüllen und nach medizinischer Bewertung zur Behandlung von Tabakabhängigkeit und Entzugssymptomen geeignet sind. Sie erfüllen die Kriterien der Evidenz-basierten Medizin auf höchstem Niveau.

Rauchen bzw. Tabakabhängigkeit ist ein Thema von zentraler Bedeutung für die öffentliche Gesundheit, da es die wichtigste Ursache von vermeidbaren Todesfällen darstellt. In der EU sterben jährlich 1,1 Mio Menschen an den unmittelbaren Folgen des Rauchens. In Deutschland sterben täglich mehr als 300 Menschen an den Folgen des Zigarettenkonsums und jährlich erkranken 80.000-90.000 Raucher an Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie etwa 30.000 an Bronchialkarzinom. Es muss davon ausgegangen werden, dass mit der Erstattungsfähigkeit der Nikotinersatz-Therapie eine größerer Teil von Rauchern entwöhnt werden kann, als dies unter den derzeitigen Bedingungen der Fall ist.

Ophthalmika

Allgemeines

In der Gesamtheit aller Arzneimittel zur konservativen Therapie nehmen die Ophthalmika eine Sonderstellung ein. Die anatomischen und physiologischen Besonderheiten des zu behandelnden Organs erfordern zum einen spezielle Bedingungen hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität, zum anderen müssen auch der Wirkstoff und die galenische Formulierung der äußerlichen Anwendung am Auge Rechnung tragen.

Ein großer Vorteil der äußerlich am Auge anzuwendenden Arzneimittel ist die rasche Bioverfügbarkeit an den Zielstrukturen (z.B. Conjunctiva, Cornea, Iris). Mit Applikation des Ophthalmikums ist in vielen Fällen bereits der Wirkort erreicht. Dies trifft besonders auch für die oberflächlichen Strukturen des Auges zu, die nur wenig oder gar nicht durchblutet sind, da wirksame Arzneimittelkonzentrationen nach topischer Applikation in den entsprechenden Strukturen durch Penetration erreicht werden können. Wollte man vergleichbare Effekte über eine systemische Therapie erreichen, müssten vielfach höhere Dosierungen angewandt werden, was in einer deutlich höheren Belastung des gesamten Organismus resultieren würde. Außerdem verginge nach einer systemischen Applikation ein meist wesentlich längerer Zeitraum bis zum Wirkungseintritt, und es müssten ggf. allgemeine Nebenwirkungen in Kauf genommen werden. Wichtige Beispiele hierfür sind wundheilungsfördernde Ophthalmika.

Ophthalmika werden topisch angewandt. Wegen der anatomischen und physiologischen Besonderheiten des Organs müssen sie dennoch streng von anderen Arzneimitteln, wie z.B. Dermatika, differenziert werden, da die ophthalmologische Anwendung ggf. keine allein äußerliche, sondern u. U. auch systemische Wirkung entfaltet. In vielen Fällen bietet die ophthalmologische Anwendung eine rasche, gezielte, gut verträgliche und meistens sehr kostengünstige Therapie. Im Durchschnitt verursachen Ophthalmika Tagestherapiekosten von ca. 0,10 €.

Im Referentenentwurf sind erfreulicherweise die meisten Ophthalmika als verordnungsfähig eingestuft worden. Damit trägt das Institut für die Arzneimittelverordnung in der gesetzlichen Krankenversicherung der Besonderheit ophthalmologischer Erkrankungen Rechnung.

Dennoch sind einzelne Arzneigruppen ausgegrenzt, die für den Augenarzt wichtige therapeutische Arzneimittel sind und auf die in dieser Stellungnahme eingegangen wird.

Daneben fehlen einige Stoffe, wahrscheinlich aus redaktionellen Gründen, da keinerlei klinische Gründe denkbar sind, diese Stoffe im Vergleich zu therapeutisch äquivalenten Zubereitungen unterschiedlich zu bewerten (siehe „Filmbildner“).

Allgemeines zu fixen Ophthalmika-Kombinationspräparaten

Es wird ausdrücklich begrüßt, dass ophthalmologische Kombinationspräparate grundsätzlich Eingang in den Katalog verordnungsfähiger Präparate gefunden haben.

Die äußerliche Anwendung in den Bindehautsack begrenzt das verabreichbare arzneistoffhaltige Volumen. Deshalb müssen Kombinationspräparate zur ophthalmologischen Anwendung anders bewertet werden als Kombinationen z.B. zur oralen Anwendung.

Bei der topischen Anwendung am Auge können verschiedene Arzneimittel nicht problemlos nacheinander verabreicht werden. Einerseits ist das Fassungsvermögen des Bindehautsackes für zwei Dosierungen zu gering, andererseits besteht die Gefahr, dass die zuerst verabreichte Medikation ausgewaschen wird und damit wirkungslos bleibt, wenn die Wartezeit bis zur Verabreichung des zweiten Arzneimittels zu kurz ist.

Die Anwendung von Arzneimitteln am Auge stellt für den Ungeübten in der Regel bereits ein Problem dar, das noch größer wird, wenn die Präparate sehr häufig, z.B. 4-6 mal täglich, appliziert werden müssen. Dem Patienten oder auch dem behandelnden Pflegepersonal wäre bei Anwendung von Monopräparaten eine doppelt so häufige, z.B. 8-12 mal tägliche, Verabreichung der Medikation zuzumuten. Hinzu kommt, dass Anwendungen vergessen oder deren Reihenfolge durcheinander gebracht werden könnten. Eine unzuverlässige Therapie, z.B. mit einem Antibiotikum, kann jedoch ernsthafte Probleme und damit verlängerte Krankheits- und Behandlungszeiträume und unnötig hohe Kosten verursachen.

Ein weiterer Faktor, der bei der Beurteilung von Kombinationsarzneimitteln für die Ophthalmologie zu berücksichtigen ist, ist deren Gehalt an Konservierungsmitteln zur Erhaltung der Sterilität während der Anwendung. Konservierungsmittel können auf der Hornhautoberfläche Reizungen verursachen, die durch Anwendung von Kombinationsarzneimitteln minimiert werden, da die Applikation lediglich eines Präparates erforderlich ist.

Antibiotika-Kombinationen (S01AA30 bzw. S01CA01/02/03/13)

Kombinationen von Antibiotika in topischen Zubereitungen sind in der ophthalmologischen Praxis sowohl therapeutisch zweckmäßig als auch wirtschaftlich. Der therapeutische Nutzen ist sowohl durch klinische Studien als auch durch die millionenfache erfolgreiche Anwendung in der täglichen Praxis belegt. In der ophthalmologischen Praxis ist es im Allgemeinen nicht möglich, einen Erregernachweis sofort durchzuführen, andererseits ist es aber zwingend, sofort und effizient zu therapieren. Aus Gründen der Therapiesicherheit ist es besonders wichtig, möglichst das gesamte Spektrum der ophthalmologisch relevanten Erreger abzudecken. Dies kann durch die Kombination verschiedener Antibiotika erreicht werden. Gegenüber den Monopräparaten besteht der Vorteil insbesondere darin, dass Antibiotika mit unterschiedlichem antibiotischem Spektrum (z.B. gramnegativ) bzw. mit verschiedenen Wirkmechanismen kombiniert werden, so dass das Risiko einer Resistenzentwicklung vermindert und ein schnellerer Wirkungseintritt erzielt werden kann. Daraus resultiert eine rasche und effiziente Therapie und somit eine erhöhte Patientensicherheit.

Oberflächliche bakterielle Entzündungen des Auges konfrontieren den Behandler mit einer großen Erregervielfalt. Bei der Bindehaut- und Hornhautentzündung können grampositive Erreger und gramnegative Erreger Verursacher sein, außerdem Chlamydien. Insbesondere bei bakteriellen Infektionen der Hornhaut ist ein Erregernachweis in der Regel nur schwer möglich. Eine insuffiziente Therapie führte zu starken funktionellen Einbußen und möglicherweise zu Folgeoperationen.

Der sofortige Therapiebeginn ist (in der Regel) unbedingt erforderlich, um weitergehende Schädigungen zu vermeiden; auch unter Kostengesichtspunkten ist ein schneller Therapiebeginn vorteilhaft. Grundvoraussetzung für ein derartiges Vorgehen ist jedoch die Anwendung eines antibakteriellen Arzneimittels, das im Wesentlichen gegen alle in Frage kommenden Erreger wirksam ist.

Auch bei vorhergehender mikrobiologischer Diagnostik und Empfindlichkeitstestung des gefundenen Erregers ist der Einsatz breit wirksamer Antibiotika oder deren Kombinationen von Vorteil, da nicht selten im weiteren Krankheitsverlauf andere als die ursprünglich isolierten Mikroorganismen auftreten.

Schließlich ist zu bedenken, dass die in der Ophthalmochirurgie übliche prophylaktische Anwendung von Augentropfen nach dem Eingriff die Anwendung von Präparaten mit breitem Wirkspektrum erfordert, da eine Wirksamkeit gegen alle relevanten Erreger vorhanden sein muss, auch gegen jene, die vorzugsweise im Klinikmilieu anzutreffen sind.

Es kann festgestellt werden, dass die in Deutschland im Markt befindlichen und in der Ophthalmologie gebräuchlichen antibakteriellen Agentien gegen typische bakterielle Erreger in unterschiedlichem Maße wirksam sind, dass jedoch keines von ihnen als Monosubstanz gegen alle Erreger von praktischer Bedeutung wirksam ist. So wirken Gentamicin, Kanamycin, Tobramycin oder die Gyrasehemmer vor allem gegen gramnegative Aerobier und weisen Wirkungslücken bei grampositiven Erregern und Anaerobiern auf. Als Konsequenz aus dieser Sachlage sind seit langer Zeit fixe Antibiotikakombinationen verfügbar, bei denen sich Antibiotika in bezug auf ihr Wirkspektrum ergänzen und synergistisch verstärken sollen, wie z. B. Neomycin und Polymyxin.

Durch die Kombination von Antibiotika wird eine breite Wirksamkeit im grampositiven und gramnegativen Bereich erzielt. Wie oben beschrieben, ist dies eine wesentliche Voraussetzung für eine rasche und effiziente Therapie von bakteriellen Infektionen des äußeren Auges.

Auch in anderen Bereichen der Medizin hat sich die fixe Kombination von Antibiotika als zweckmäßig herausgestellt und wird mit breiter Akzeptanz der Vorteile angewendet. Als Beispiel seien tuberkulostatische Kombinationspräparate, die zur Förderung der Patientencompliance entwickelt wurden, genannt.

Schließlich handelt es sich bei den Anwendungsgebieten keineswegs um geringfügige Gesundheitsstörungen; so gehört z.B. eine bakterielle Infektion der Hornhaut zu den bedrohlichsten Augenerkrankungen; sie kann bei zentralem Sitz zu einem starken Visusverlust und bei Durchbruch in die Vorderkammer zum Verlust des Auges führen.

Fazit:

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es sich bei der Anwendung von fixen Kombinationen, sich in ihrem Wirkspektrum ergänzender Antibiotika in ophthalmologischen Zubereitungen, um eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Therapie handelt. Diese wird dadurch getragen, dass sich die kombinierten Wirkstoffe positiv in ihrer Wirksamkeit ergänzen und sogar verstärken somit einen deutlichen Vorteil im Hinblick auf eine rasche und effiziente Therapie bieten.

Sympathomimetika (Vasokonstriktoren) (S01GA)

Gemäß dem Referentenentwurf verordnungsfähiger Arzneimittel sind Sympathomimetika als Dekongestionsmittel künftig nicht mehr zu erstatten. Bei diesen Indikationen für diese Sympathomimetika handelt es sich um Augenallergien, nicht-infektiöse Bindehautreizungen und postoperative Reizzustände. Diese Krankheitsbilder sind nicht als geringfügige Erkrankungen einzuordnen.

Der Patient leidet an starken subjektiven Beschwerden. Ein gereiztes Auge kann sehr schmerzhaft sein und Lebensqualität sowie Arbeitsfähigkeit stark einschränken, wodurch sich auch ein ökonomischer Faktor der Sinnhaftigkeit einer solchen Behandlung ergibt.

Das klinische Bild der Bindehautentzündung tritt als hyperämische Rötung bzw. konjunktivale Injektion in Erscheinung. Die Notwendigkeit der Behandlung ergibt sich aus der Tatsache, dass stärkere Ausprägungen einer Konjunktivitis ödematöse Bindehautschwellungen (Chemosis) und Sekretabsonderungen hervorrufen. Die Anwendung von Sympathomimetika wie u. a. Tetryzolin, Naphazolin führt aufgrund des Wirkmechanismus dieser Substanzen zu einer raschen Verengung der Blutgefäße und damit zu einer Abschwellung. Dadurch werden auch die Folgeerscheinungen wie Chemosis oder Absonderung von Exsudaten unterbunden.

Die Wirksamkeit dieser Substanzen als Vasokonstriktoren hat das heutige Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wiederholt mit der Zulassung des oxymetazolinhaltigen Ophthalmikums „Vistoxyn“, Zul. Nr. 4761.00.00 vom 12.08.84, den Aufbereitungsmonographien „Tetryzolin“ und „Phenylephrin“ (in niedriger Konzentration) vom 30.04.92, den Aufbereitungsmonographien „Xylometazolin“, „Naphazolin“, „Oxymetazolin“, „Tramazolin“ vom 31.01.94 und auch die Behörden im europäischen Ausland und in den USA mit zahlreichen Zulassungen bestätigt. Außerdem hat das BfArM Muster für die Erstellung von Packungsbeilagen publiziert.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsrisikos wird durch die Beschränkung der Anwendungsdauer auf wenige Tage dem etwaigen „rebound“-Effekt der Vasokonstriktoren Rechnung getragen. Das Nebenwirkungsrisiko ist unter Beachtung der Therapiedauer als gering einzustufen. Als Alternative in der symptomatischen Behandlung der Bindehautrötung steht derzeit nur die Anwendung von Corticosteroiden mit bekanntem Nebenwirkungspotenzial zur Verfügung. Ggf. wäre auch die Verordnung von Antihistaminika möglich, was jedoch höhere Kosten nach sich ziehen würde.

Für vasokonstriktorisch wirksame Ophthalmika sollte die Verordnungsfähigkeit durch den Arzt erhalten bleiben, da Irritationen der Bindehaut keine geringfügigen Befindlichkeitsstörungen sein müssen. Zum Beispiel im Falle eines akuten Allergieschubes führen Vasokonstriktoren zu einer raschen Linderung der Symptome, u. U. bevor Antiallergika wie Cromoglicinsäure ihre volle Wirksamkeit entfalten können. Die Verordnung durch den Arzt ist nicht zuletzt deshalb von Bedeutung, um eine exakte Diagnosestellung zu gewährleisten.

Die unspezifische Bindehautreizung ist unter anderem unbedingt von einem Glaukomanfall, Refraktionsanomalien, Hornhautdefekten oder einer Konjunktivitis sicca abzugrenzen, um etwaige schwere Folgeschäden zu vermeiden. Der Arzt kann nach exakter Diagnosestellung unter Verordnung von Sympathomimetika rasch, zuverlässig und sicher dem Patienten Linderung seiner subjektiven Beschwerden wie Schmerzen, Juckreiz und Fremdkörpergefühl verschaffen und das klinische Bild der konjunktivalen Hyperämie nachhaltig positiv beeinflussen.

Fixe Kombinationen von Sympathomimetika mit H1-Antihistaminika

Verschiedene Untersuchungen an Mensch und Tier haben die schnelle Wirksamkeit von H1-Antihistaminika, wie z.B. Antazolin oder Pherinamin sowie den synergistischen Effekt in Kombination mit Sympathomimetika, wie z.B. Naphazolin, bestätigt. Aufgrund des unterschiedlichen Angriffspunktes beider Substanzklassen handelt es sich um eine pharmakologisch sinnvolle fixe

Kombination. Die Kombinationen können, wie in klinischen Studien bewiesen, beide Leitsymptome der okulären allergischen Manifestation, den Juckreiz und die konjunktivale Injektion, effektiv eindämmen. Die Verengung konjunktivaler Blutgefäße durch den Vasokonstriktor führt zur Abschwellung der Konjunktiva und zur Wirkungsverlängerung des Antihistaminikums.

Andere Ophthalmika (S01XA)

Eine intakte Hornhaut erfüllt im Auge verschiedene Funktionen. Zum einen ist das Sehvermögen abhängig von der optischen Klarheit der lichtbrechenden Medien des Auges, zu denen zuerst die durch den Tränenfilm bedeckte Hornhaut gehört. Zum anderen ist das Auge durch eine gesunde Hornhaut hervorragend vor eindringenden Noxen (u. a. pathogene Keime, Schmutz) geschützt.

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, bei Beeinträchtigung der cornealen Funktionen, z.B. durch Xerophthalmie, Keratomalazie, Keratitis filiformis, nach Verblitzungen, Verbrennungen, Verätzungen, Corneaerosionen oder Corneatransplantation, die Wundheilungsprozesse zu unterstützen und zu beschleunigen. Es handelt sich dabei um schwerwiegende Gesundheitsstörungen, die unbehandelt massive Visusbeeinträchtigungen zur Folge haben. Die topische Therapie darf daher nicht unterschätzt werden.

Zur Förderung der Epithelialisierung von Horn- und Bindehaut werden vor allem Dexpanthenol, Retinol und seine Ester, Thiamin (Vitamin B1) sowie Heparin therapeutisch genutzt. Zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen haben die Wirksamkeit dieser Substanzen belegt. Außerdem liegen positive Aufbereitungsmonografien vor, wobei teilweise die Monografien für die ophthalmologische Anwendung aus zeitlichen Gründen nicht mehr fertiggestellt worden sind.

Dexpanthenol

Dass die topische Anwendung von vitaminhaltigen Ophthalmika mehr als einen geringfügigen therapeutischen Nutzen bedeutet, hat das damalige Bundesgesundheitsamt mit der Publikation entsprechender Aufbereitungsmonographien bestätigt (Dexpanthenol/Panthenol und Salze der Pantothenensäure zur topischen Anwendung vom 17.12.92)). Der Wirkstoff ist demnach indiziert, die Heilung von Haut- und Schleimhautläsionen und damit die Epithelialisierung von Horn- und Bindehautschäden zu unterstützen und greift damit in den Heilungsprozess von Horn- und Bindehaut ein.

Retinol

Die positive Aufbereitungsmonografie des damaligen Bundesgesundheitsamtes vom 06.05.94 weist aus, dass die topische Anwendung von Retinol sowohl bei Vitamin A-Mangel-bedingten atrophischen Zuständen der Horn- und Bindehaut wie Keratomalazie und Xerophthalmie als auch bei trophischen Störungen dieser Organe mit Mucinmangel bei weitgehend erhaltenem wässrigen Tränenfilm indiziert ist. Retinol ist am Heilungsprozess von Verletzungen des Corneaepithels beteiligt. Es stimuliert die Mucinsekretion der Becherzellen in der Konjunktiva. Darüber hinaus ist die topische Anwendung von Retinol bei Vitamin A-Mangel-Zuständen indiziert, die auch hierzulande auftreten z. B. infolge von Maldigestion, Malabsorption, Pankreaserkrankungen oder Alkoholismus. Am Auge manifestieren sich diese Erkrankungen in Form von Keratomalazie und Xerophthalmie mit squamös metaplastischen Veränderungen der Epithelien, Verlust der Becherzellen und damit mangelhafter Mucinproduktion und resultierender Verhor-

nung der Epithelien. Diese Krankheitsbilder sind schwerwiegende Gesundheitsstörungen, die unbehandelt aufgrund der Corneatrübung massive Visusbeeinträchtigungen zur Folge haben.

Ophthalmika, die diese Arzneistoffe enthalten, ermöglichen eine gezielte Therapie am Auge und beugen einem Versorgungsdefizit durch Beeinträchtigung der physiologischen Bereitstellung in der Phase erhöhten Bedarfs vor, der nicht durch eine systemische Behandlung bzw. durch entsprechende ausgewogene Ernährung übernommen werden kann. Aufgrund der besonderen Durchblutungsverhältnisse am Auge ist die topische Applikation die einzige Möglichkeit, die Wirkstoffe rasch und gezielt an den Wirkort zu bringen und damit eine optimale Bioverfügbarkeit zu gewährleisten.

Patienten, die unter Läsionen der oberflächlichen Gewebe des Auges leiden, sind stark in ihrer gewohnten Lebensweise eingeschränkt und oft nicht in der Lage, ihrer gewohnten Arbeit nachzugehen bzw. aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen. Reepithelisierende Ophthalmika können den Krankheitsverlauf und den ggf. damit verbundenen Klinikaufenthalt dieser Patienten verkürzen und sorgen für eine rasche Wiederherstellung des vollen Sehvermögens.

Aufgrund der massiven Beschwerden der Patienten und auch der durch die Horn- oder Bindehautläsionen bedingten Gefahr für das Auge muss der Anwendung reepithelisierender Präparate eine gründliche augenärztliche Untersuchung vorausgehen. Die zur Behandlung dieses Krankheitsbildes zur Verfügung stehenden Präparaten gehören zu den preiswertesten Ophthalmika mit Tagestherapiekosten um 0,10 €, so dass auch das Gebot der Wirtschaftlichkeit voll erfüllt ist.

Filmbildner (S01XC)

Es wird ausdrücklich begrüßt, dass das komplexe Krankheitsbild des „trockenen Auges“ in seiner Bedeutung für den Gesundheitszustand des Patienten vom Institut für die Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung derart eingeschätzt wird, dass Präparate zur Behandlung dieser Indikation grundsätzlich als verordnungsfähig eingestuft werden. Funktionsstörungen des Tränenfilms können sehr verschiedene Ursachen haben, führen aber letztendlich zu den gleichen pathologischen Konsequenzen.

Zur Bewertung des Therapieerfolges spielt beim „trockenen Auge“ die Aussage des Patienten zum subjektiven Befinden eine überaus bedeutende Rolle wie sonst bei keiner anderen Augenerkrankung.

Fazit:

Es ist daher für den Therapeuten gerade bei diesem Krankheitsbild wichtig, eine breite Palette verschiedener Präparate zu Verfügung zu haben. Im Gesetzesentwurf wurde diesem Problem bereits Rechnung getragen, indem verschiedene Filmbildner als verordnungsfähig gelistet wurden. Alle Zubereitungen mit der Indikation „trockenes Auge“ (oder sinnverwandten Formulierungen) sind in gleichem Maße geeignet, dieses Krankheitsbild erfolgreich zu behandeln. Es gibt keine klinisch relevanten Unterschiede, so dass auch eine unterschiedliche Bewertung ungerechtfertigt erscheinen würde.

Osteoporose

Fluoride (A12CD), Calcitonine (H05BA) und Alfacalcidol (Vitamin-D₃-Derivat) (M05BX)

Fluoride (A12CD)

In der nun vorliegenden Fassung des Arzneimittel-Positivlisten-Gesetzes werden die Fluoride zur Behandlung der Osteoporose gänzlich von der Verordnungsfähigkeit im GKV-Bereich ausgeschlossen. Die Behandlung der Osteoporose mit Fluoridsalzen ist eine in Deutschland zugelassene und durch Studien belegte Osteoporosetherapie. Jüngste Zulassungen erfolgten im europäischen Verfahren der Gegenseitigen Anerkennung (MRP) (1999).

Fluor ist ein ubiquitär vorkommendes Spurenelement, welches zum Aufbau und zum Erhalt von Zähnen und Knochen essentiell ist. Als Arzneimittel ist es in höherer Dosierung wegen seiner direkten knochenaufbauenden Wirkung seit vielen Jahren zur Therapie der Osteoporose zugelassen. Der knochenaufbaufördernde Effekt der Fluoride beruht auf einer Stimulierung der Osteoblasten, was zu verstärkter Bildung von Osteoid, der Knochengrundsubstanz, führt. Nach einer gewissen Reifungszeit wird diese Knochengrundsubstanz mit Hilfe von großen Mengen Calcium mineralisiert. Die Fluoridbehandlung der Osteoporose muss immer durch eine ausreichende Menge Calcium ergänzt werden. Dieser Effekt kann in keinesfalls als nur

- „vergleichsweise geringfügiger therapeutischer Nutzen“

angesehen werden. Auch stehen hierfür keine ähnlich wirkenden Alternativen zur Verfügung und die Kosten sind verhältnismäßig gering.

Die Tatsache, dass im Gegensatz z. B. zur Biphosphonattherapie, die Fluoridtherapie nicht mit Studien an vielen Tausend Patienten mit hohen Kosten dokumentiert werden konnte (3jährige Therapiestudie für 50 Millionen Dollar), hat einen einfachen Hintergrund: Fluorid ist sehr preiswert und nicht mehr patentgeschützt. Die Studien würden sich auch vor dem Hintergrund einer dann sofort zu erwartenden Generika-Konkurrenz nicht amortisieren. Zusätzlich ist zu hinterfragen, inwieweit eine solche Studie tatsächlich notwendig ist. Für die Bewertung der Wirksamkeit in der Zulassung wird nämlich sachgerechter Weise auch der „well-established medicinal use“ auf Basis älterer Daten und der jahrelangen dokumentierten Erfahrung herangezogen.

Fazit:

Die Fluor/Calcium-Therapie der Osteoporose stellt eine wirksame, anerkannte und preiswerte Behandlungsmöglichkeit der Osteoporose dar (Neuzulassungen durch BfArM / im gegenseitigen Anerkennungsverfahren - MRP liegen vor). Fluor ist ein Therapeutikum, das gleichberechtigt neben den anderen Osteoporosetherapeutika wie Calcitonine, Östrogene, Bisphosphonate etc. steht.

Es fehlt eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung, warum Fluoride bei dieser Indikation von der Positivliste ausgeschlossen werden soll.

Calcitonine (H05BA)

Die Einschränkung der Calcitonin-Zubereitungen auf die Indikation „nur bei schwerer Hypercalcämie“ ist zu überarbeiten, da Calcitonin-haltige Arzneimittel gerade ein europäisches Verfahren durchlaufen haben. In der Opinion des Europäischen Arzneispezialitätenausschusses CPMP vom 21.11.2002 wurden auf Basis der von den Firmen vorgelegten Unterlagen folgende Indikationen festgelegt:

Calcitonin (Injektionslösung)

- Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation zum Beispiel bei Patienten mit einer vor kurzem festgestellten osteoporotischen Fraktur
- Behandlung des Morbus Paget (Osteodystrophia deformans)
- Hyperkalzämie in Folge von malignen Erkrankungen

Calcitonin (intranasal)

- Behandlung der gesicherten postmenopausalen Osteoporose zur Risikoreduktion von vertebrealen Frakturen. Eine Reduktion von Hüftfrakturen wurde nicht nachgewiesen.

Fazit:

Der BPI ist der Auffassung, dass die vom CPMP in der Novembersitzung 2002 festgelegten Indikationen der Calcitonine (intranasal und Injektionslösung) auch in die Arzneimittelpositivliste aufzunehmen sind, da die Wirksamkeit auch bei diesen Indikationen aktuell durch die europäischen Behörden überprüft wurde.

Eine Ablehnung darf unter Bezug auf die Europäische Transparenz-Richtlinie nur auf Basis objektiver und überprüfbarer Kriterien erfolgen. Diese Begründung ist den antragstellenden Firmen mitzuteilen.

Alfacalcidol Vitamin-D₃-Derivat (M05BX)

Folgende Anwendungsgebiete sind zugelassen

1. Erkrankungen, bei denen im Vitamin-D-Metabolismus die 1-alpha-Hydroxylierung in der Niere beeinträchtigt ist, wie renale Osteodystrophie mit verminderter Calciumresorption und einem Calcium-Plasmaspiegel kleiner als 2,2 mmol/l (kleiner als 8,8 mg/ 100 ml), wie sie als Folge von Nierenfunktionsstörungen ohne oder mit Dialysebehandlung sowie anfangs bei Zuständen nach Nierentransplantationen auftreten kann.
2. Postmenopausale Osteoporose, Osteoporose bei Glukokortikoid-Behandlung.
3. Knochenerweichungen im Erwachsenenalter (Osteomalazie) infolge unzureichender Resorption, wie beim Malabsorptions- und Postgastrektomie-Syndrom. Bei Hypoparathyreoidismus oder hypophosphatämischer (Vitamin-D-resistenter) Rachitis/Osteomalazie kann eine Zusatztherapie mit Bondiol® 0,25 µg/-1 µg dann indiziert sein, wenn ein Calcium-Plasmaspiegel kleiner als 2,2 mmol/l vorliegt.

Die **Wirksamkeit** und **Zweckmäßigkeit** von Alfacalcidol in den genannten Indikationen ist **unstrittig** gemäß § 2 Absatz 6 des Referentenentwurfs für ein Gesetz über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung. Demzufolge ist Alfacalcidol in der Anlage zum Entwurf des Arzneimittel-Positivlistengesetzes **als verordnungsfähig** aufgeführt und zwar unter dem ATC-Code A11CC03 unter der Überschrift „Alimentäres System und Stoffwechsel“ sowie „Vitamin D und Analoga“.

Fazit:

Alfacalcidol nimmt Einfluß auf die Knochenstruktur und damit auch auf die Mineralisation des Knochens. Die Knochendichte wird erhöht. Dieser Wirkmechanismus, der durch Evidenz belegt ist, liegt den zugelassenen Anwendungsgebieten zu Grunde. Im Interesse einer besseren Anwenderfreundlichkeit und eindeutigen Zuordnung sieht der BPI eine zusätzliche Nennung von Alfacalcidol. auch im ATC-Bereich „Muskel- und Skelettsystem“ unter „M05BX = Andere Mittel mit Einfluß auf die Knochenstruktur und Mineralisation“ als erforderlich an.

Otologika, lokal (S02)

Im vorliegenden Entwurf sind Otologika insgesamt nicht aufgenommen, obwohl sie eine gezielte und rasche Beeinflussung von Schmerz und Entzündung ohne systemisch hohe Wirkstoffspiegel ermöglichen.

Der BPI sieht diese Bewertung als medizinisch nicht begründet an, da Otologika eine wichtige lokale Behandlungsmaßnahme darstellen. Sie dienen

- der Behandlung von Krankheiten und
- sind aus medizinischen Gründen notwendig.

Otologika gegen Entzündungen des äußeren Gehörgangs, wurden im Entwurf vom 13. Juli 2001 als verordnungsfähig im Rahmen der GKV definiert. In dem vorliegenden Entwurf sind nun keine Otologika als verordnungsfähigen gelistet.

Ohrentropfen, z. B. mit Antibiotika als Wirkstoffe haben die Indikationen akute und chronische Entzündungen des Gehörganges und des äußeren Ohres, infizierte Ohrekzeme, Gehörgangsfurunkel und die Nachbehandlung von Operationen bei stärkerer Sekretabsonderung. Solche Entzündungen müssen auch weiterhin ausreichend behandelt werden können. Durch chronische bzw. nicht behandelte Entzündungen können nämlich viel höhere Kosten entstehen als mit der preisgünstigen Therapie mit Ohrentropfen.

Insbesondere muß eine Erstattungsfähigkeit von Otologika für Versicherte bis zum 18. Lebensjahr; gegeben sein, aber auch für Erwachsene ist eine weitere Erstattungsfähigkeit von Otologika begründet. Durch die lokale Anwendung von Ohrentropfen kann eine gezielte und kostengünstige Therapie erfolgen, ohne dass Nebenwirkungen zu befürchten sind.

Fazit

Es gibt keine medizinische Begründung, Ohrentropfen, die bisher verordnungsfähig waren, aus der Erstattung auszuschließen. Die Kostenersparnis dürfte auch nur gering sein, da viele Otologika niedrigpreisig sind.

Es fehlt eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung, warum Otologika nun insgesamt von der Positivliste ausgeschlossen werden sollen.

Parenterale Ernährung (B05BA01)

Aminosäuren sind in der Liste unter folgender Einschränkung verordnungsfähig:

- „ausgenommen essentielle Aminosäuren+Histidin“.

Diese Einschränkung bedarf der weiteren Klarstellung, da in der klinischen Praxis gerade essentielle Aminosäuren aber auch die halbessentielle Aminosäure Histidin eingesetzt werden, um den täglichen Bedarf an Aminosäuren im Rahmen der parenteralen Ernährung zu decken.

Elektrolyte und Kohlenhydratzusatz $\geq 5\%$ (B05BB02)

Aufgrund des Einsatzes dieser Kombinationslösungen auch in der Pädiatrie sowie bei Patienten mit einem niedrigeren Bedarf an Kohlenhydraten sieht der BPI eine Änderung der Wirkstoffgruppenbezeichnung in:

- „Elektrolyte und Kohlenhydratzusatz $\geq 2,5\%$ als medizinisch begründet an.“

Fazit:

Die vorgenommenen Einschränkungen sind medizinisch nicht nachvollziehbar. Eine Ablehnung darf unter Bezug auf die Europäische Transparenz-Richtlinie nur auf Basis objektiver und überprüfbarer Kriterien erfolgen, die hier nicht gegeben sind.

Röntgenkontrastmittel – Iosarcol (V08 AB 13)
Wasserlösliches nephrotropes niederosmolares Röntgenkontrastmittel

Iosarcol ist ein nichtionisches Röntgenkontrastmittel. Die in Iosarcol stabil gebundenen Iodatome absorbieren Röntgenstrahlen. Auf dieser Absorption beruht die kontrastgebende Wirkung.

Die Ergebnisse der pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Prüfungen haben gezeigt, dass Iosarcol über Eigenschaften verfügt, die den Anforderungen an ein nichtionisches Röntgenkontrastmittel entsprechen, und darüber hinaus Iosarcol als Kontrastmittel vom LPA-Typ (Low Protein Affinity-Typ) mit besonderen Merkmalen auszeichnet, welches sich positiv von konventionellen nichtionischen Röntgenkontrastmitteln unterscheidet:

- minimale Proteinbindung
- minimale Histaminfreisetzung
- ausgeprägte Hydrophilie
- keine Erythrozytenrigidifizierung
- sehr gute Organverträglichkeit (z.B. Herz, Leber, Niere, Gehirn).

Absolute **Gegenanzeigen** sind nicht bekannt. Bei zahlreichen krankhaften Zuständen oder in bestimmten Situationen muss jedoch der Nutzen der Anwendung besonders sorgfältig gegen das jeweilige Risiko abgewogen werden.

Jede schwere Störung des Wasser- und Elektrolythaushaltes muss vor der Kontrastmittelgabe korrigiert sein. Bei Patienten mit multiplem Myelom, Paraproteinämie, Diabetes mellitus, Polyurie, Oligurie und Gicht bzw. Hyperurikämie sowie bei Säuglingen, Kleinkindern und älteren Patienten darf die Flüssigkeitszufuhr vor der Untersuchung auf keinen Fall eingeschränkt werden.

Fazit:

Iosarcol ist wirksam (Zulassung durch das BfArM) und wird bei schwerwiegenden Erkrankungen eingesetzt. Im Sinne der Gleichbehandlung mit anderen Röntgenkontrastmitteln ist die Aufnahme von Iosarcol in die Positivliste begründet.

Sekrettherapeutika (R05C)

Einleitung

Die Beseitigung pathologisch vermehrter Schleimmengen aus den Bronchien mit Hilfe von Sekrettherapeutika stellt einen wesentlichen Ansatzpunkt in der Therapie von Atemwegserkrankungen mit Hypersekretion dar. Sekrettherapeutika (orale Mucolytika) wie **Ambroxol**, **Bromhexin**, **S-Carboxymethylcystein** und **Acetylcystein** sind indiziert wenn das Abhusten des Schleims durch Husten und mukoziliäre Klärfunktion nicht oder nur erschwert möglich ist.

Erhebliche Gesundheitsstörung

Bei den eingesetzten Indikationen, vor allem akute und chronische Bronchitis, Bronchiektasie, asthmoide Bronchitis, Asthma bronchiale, Mucoviscidose handelt es sich um Erkrankungen, bei denen die Ausschlusskriterien gemäss § 33a Abs. 7 SGB V bzw. § 2Abs. 6 AMPoLGE nicht anwendbar sind. Bei den genannten zugelassenen Indikationen handelt es sich somit nicht um geringfügige Gesundheitsstörungen. Es ist weiterhin ein mehr als geringfügiger therapeutischer Nutzen gegeben.

Sie sind wirksam zur Rezidivprophylaxe akuter Exazerbationen bei chronischer Bronchitis und bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). In den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga werden somit Expektorantien auch ausdrücklich genannt und in ihrer Anwendung vor weiteren Maßnahmen, wie physikalischer Therapie und Patientenschulung genannt.

Die therapeutische Zweckmäßigkeit des Einsatzes von Sekrettherapeutika bei Atemwegserkrankungen mit Mukostase ist eindeutig gegeben, weil

- sie für die Erleichterung des Sekret-Abtransportes notwendig sind, Spätfolgen verhindern können und somit dem Wirtschaftlichkeitsgebot entsprechen,
- wirksam und nebenwirkungsarm sind, wie durch klinische Studien nachgewiesen bzw. in positiven Aufbereitungsmonographien bestätigt,
- die Atemwegserkrankungen, bei denen sie eingesetzt werden, keineswegs als „geringfügige Gesundheitsstörungen“ zu bewerten sind.

Zweckmäßig, weil wirksam und nebenwirkungsarm

Die Wirksamkeit der Sekrettherapeutika sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Antibiotika ist durch eine Vielzahl klinischer Studien belegt.

Fazit

Die Therapie mit Acetylcystein, Ambroxol, Bromhexin, S-Carboxymethylcystein ist wirksam und zweckmäßig. Die genannten Atemwegserkrankungen, bei denen die Sekrettherapeutika eingesetzt werden, sind keineswegs als „geringfügige Gesundheitsstörungen“ zu bewerten. Dies gilt auch für die Anwendung bei Kindern, insbesondere in der Indikation Mucoviscidose. Der BPI sieht eine Aufnahme als begründet an.

Es fehlt eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung, warum Sekrettherapeutika nun insgesamt von der Positivliste ausgeschlossen werden sollen.

Selen (ATC-Code A12CE02)

Das zugelassene – monographiekonforme Anwendungsgebiet für Natriumselenit $5H_2O$ lautet: „Nachgewiesener Selenmangel, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann. Ein Selenmangel kann auftreten bei: Maldigestions- und Malabsorptionszuständen (Verdauungs- und Verwertungsstörungen), Fehl- und Mangelernährung (z. B. totale parenterale Ernährung)“. Natriumselenit $5H_2O$ ist in neu zugelassenen Fertigarzneimitteln (Monopräparate) enthalten.

Begründung:

- Selen ist ein **essentielles Spurenelement** und Bestandteil verschiedener körpereigener Enzyme, insbesondere des Glutathionperoxidasesystems und dient der Eliminierung exogener bzw. endogener Hydroperoxide und schützt damit Körperzellen vor oxidativen Zerstörungsvorgängen. Bei Selenmangelercheinungen – wie z. B. bei Maldigestions- und Malabsorptionszuständen, parenteraler Ernährung etc. - muss Selen substituiert werden. Eine sehr große Zahl von Studien belegt ferner eine tumorprotektive Wirkung von Selen in Form von Natriumselenit.
- Für den Wirkstoff Natriumselenit $5H_2O$ liegt eine **positive Monographie** der Aufbereitungskommission B5 des BfArM vor.
- Es ist medizinisch nicht nachvollziehbar, warum die Spurenelemente Magnesium, Zink, Kalium, Kalzium und Fluorid (zurecht) verordnungsfähig gemäss dem vorgelegten Entwurf sind, aber eines der **bestuntersuchten**, essentiellen Spurenelemente – nämlich Selen – in der optimal verfügbaren Form als Natriumselenit, dagegen nicht.

Fazit:

Der BPI unterstützt den Antrag auf Aufnahme von Selen. Selen ist unverzichtbar in der Therapie des Selenmangels. Auch im Hinblick auf die Gleichbehandlung mit anderen wichtigen Spurenelementen ist eine Aufnahme in die Positivliste begründet.

Es fehlt eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung, wenn Selen nicht in die Positivliste aufgenommen wird.

**Streptokinase und Streptodornase (D03BA50+B06AA55)
Wundbehandlungsmittel Mittel und Hämatologika**

Begründung für die Erstattung:

Aus den durchgeführten Untersuchungen zur klinischen Wirksamkeit wird deutlich, dass die Proteinkombination aus Streptokinase und Streptodornase sowohl bei der Behandlung posttraumatischer und postoperativer Zustände, als auch bei der Therapie akuter und chronischer Entzündungen statistisch nachweisbare Vorteile bringt. Die Erkrankungen stellen keine geringfügigen Gesundheitsstörungen dar.

Es liegen mehrere randomisierte doppelblinde, placebo-kontrollierte Vergleichsstudien vor, die belegen, dass die Kombination Streptokinase+Streptodornase therapeutisch sinnvoll ist.

Entsprechende Arzneimittel sind zugelassen; im Juli 2000 wurde die Verlängerung der Zulassungen um fünf weitere Jahre ausgesprochen.

Fazit:

Die niedrigere Kombination erfüllt somit die Kriterien des § 2 Abs. 6 AMPoLG; ihre Aufnahme in den Hauptteil der Liste verordnungsfähiger Arzneimittel in der vertragsärztlichen Versorgung ist daher medizinisch und wirtschaftlich sachgerecht. Eine Nichtaufnahme ist objektiv und überprüfbar zu begründen.

Terfenadin (R06AX)

Völlig unverständlich ist auch die Nichtaufnahme des Antihistaminikums Terfenadin zur systemischen Anwendung, während der Metabolit Fexofenadin aufgenommen wurde.. Bekanntlich wurde bzgl. Terfenadin ein umfangreiches internationales Stufenplanverfahren in den Jahren 1996-1998 durchgeführt, in dessen Rahmen die Nutzen-Risiko-Relation von Terfenadin weltweit überprüft wurde. Der europäische Arzneispezialitätenausschuss (CPMP) kam schlußfolgernd zu dem Ergebnis, dass das Risiko für alle modernen nicht-sedierenden Antihistaminika im wesentlichen identisch ist und hat andererseits durch das Verbot der 120 mg-Formulierung sowie durch die Aufnahme von Warnhinweisen in der überarbeiteten SPC dafür Sorge getragen, dass Terfenadin bei Beachtung der in der Fach- und Gebrauchsinformation gegebenen Hinweise ein sicheres und wirksames Antihistaminikum ist. Der Sicherheitsaspekt wurde noch dadurch unterstützt, dass Terfenadin seit dem 01.01.1998 verschreibungspflichtig ist und durch den Arzt verordnet werden muss, so dass eventuelle Risiken durch die Selbstmedikation in Unkenntnis der Gegenanzeigen und Wechselwirkungen ausgeschlossen sind.

Fazit:

Es fehlt eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung, warum Terfenadin - im Gegensatz zu anderen häufig teureren nicht-sedierenden Antihistaminika - nicht in den Entwurf der Positivliste aufgenommen wurde, obwohl die Nutzen-Risiko-Überprüfung in einem europäischen Verfahren positiv verlaufen.

Triamcinolon und Demeclocyclin als mittelstarkwirksame Corticosteroidkombination in der Zahnheilkunde (D07XB)

Begründung für die Erstattung

Demeclocyclin ist ein Breitspektrumantibiotikum der Tetracyclinreihe und wirkt gegen tetracyclinempfindliche grampositive und gramnegative Erreger sowie gegen Chlamydien, Mykoplasmen, Spirochäten und Rickettsien bakteriostatisch. Erfasst werden sowohl extra- als auch intrazellulär gelegene Erreger. Der Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese. Diese Wirkung tritt auch bei lokaler Applikation in der Pulpahöhle auf, so dass die Infektion in der Pulpahöhle effektiv lokal bekämpft werden kann.

Triamcinolonacetonid ist ein fluoriertes Glucokortikoid mit ausgeprägten antiallergischen, antiphlogistischen und membranstabilisierenden Eigenschaften. Verglichen mit Cortisol zeigt Triamcinolonacetonid eine um den Faktor 6 erhöhte glucokortikoide Wirksamkeit bei praktisch fehlender mineralokortikoider Wirkung. Bei lokaler Anwendung auf der Haut wurden folgende Glucokortikoidwirkungen auf Zellsysteme der Haut beschrieben: Proliferationshemmung der Epidermiszellen, verringerte Kollagensynthese, gehemmte lymphozytäre bzw. granulozytäre Migration und Proliferation, Stabilisierung von Mastzellmembranen, Vasokonstriktion der Hautgefäße, gehemmte Pigmentbildung in Melanozyten, Proliferationshemmung von Fettzellen.

Bei Einbringung in eine Zahnkavität bewirkt das Corticoid primär eine antiphlogistische Reaktion des pulpalen Gewebes. Die inflammatorisch veränderte Pulpa hat einen deutlich erhöhten Druck innerhalb des Pulpenkavums; dieser kann wegen der besonderen Verhältnisse des Zahninneren nicht in die Umgebung abfließen und führt bei der akuten Pulpitis deshalb häufig zur Nekrose, verursacht durch eine Anämie durch die Abschnürung der Blutzufuhr. Im sehr beengten Apex des Zahnes kann bei einer Erhöhung des Pulpainnendruckes eine Blutzirkulation nicht mehr bzw. nur sehr eingeschränkt stattfinden.

Die unmittelbare Wirkung des Corticoids vermindert den innerpulpalen Druck und führt so zur spontanen, zumindest zur kurzfristigen Erleichterung in der Schmerzempfindung mit Verbesserung der Durchblutung.

Stärkere Wirksamkeit als unter Monotherapie

Um die akute Pulpitis therapeutisch zu beherrschen ist eine rasche antiphlogistische Wirkung erforderlich; dies wird durch das Corticoid ideal bewirkt. Die mit der Corticoid-Anwendung verbundene lokale Abwehrschwäche gegen dentopathogene Keime wird durch das im Kombipräparat enthaltene Breitbandantibiotikum Demeclocyclin kompensiert; hier wird verhindert, dass Restkeime, die sich im infizierten Dentin aufhalten, unter dem Schutz des Corticoids die Pulpa weiter schädigen können.

Schnellere Abheilung als unter Monotherapie

Die rasch eintretende Wirkung des Kombipräparates ist vergleichbar der Wirkung eines Corticoids bei allergischen Zwischenfällen; Alternativen sind auch dort deutlich langsamer. Setzt man langsam wirkende Präparate ein, so brechen die Patienten wegen der schier unerträglichen Schmerzen die Therapie ab. Die Folge ist dann die Vitalextripation, d.h. die Entfernung der vitalen Pulpa.

Auswirkungen auf den Gesamtorganismus sind bisher trotz weit verbreiteter Anwendung nicht bekannt geworden. Die immunsuppressive Wirkung des Corticoids beschränkt sich

offensichtlich rein lokal auf die pulpalen Gewebe, daher ist hier die antibiotische Wirksubstanz aus dem Kombinationspräparat sinnvoll und notwendig.

Bessere Patientcompliance

Für den Patienten ist es unzumutbar, längere Zeit mit persistierenden pulpitischen Beschwerden zu leben. Dies wäre ethisch nicht vertretbar. Die Gabe von oralen Antiphlogistika (Schmerzmittel) ist bei pulpitischen Beschwerden wenig erfolgreich und wegen der vom schmerzgeplagten Patienten dann vorgenommenen Überdosierung wegen unerwünschter Nebenwirkungen kontraindiziert. Lokalanästhesien durch den behandelnden Zahnarzt sind nur von begrenzter Dauer und können ebenfalls wegen mangelndem Erfolg nicht empfohlen werden. Bei stark pulpitischen Beschwerden bleibt nur die Zahnextraktion oder Vitalextripation als Alternative zum Einsatz des Kombipräparates.

Der rasche Wirkungseintritt bewirkt, dass nach Nachlassen der Wirkung der Lokalanästhesie bereits Schmerzfreiheit eingetreten ist. Aus diesen Gründen ist die Compliance der Patienten außerordentlich gut; die Zahnärzte setzen daher das Kombinationspräparat in akuten Fällen der Zahnarztpraxis ein. Es erfüllt als „minimal invasive Methode“ alle Vorgaben, die von der zahnärztlichen Wissenschaft mit Nachdruck nicht nur für Notfall-Therapien gefordert werden.

Kostenersparnis

Bei Einsatz eines wirksamen Kombinationspräparates werden andere ärztliche Leistungen entbehrlich; im Bereich der Zahnheilkunde sind Pharmaka kein relevanter Kostenfaktor (< 5%) hier sind nur die erforderlichen zahnärztlichen Leistungen mit Kosten verbunden. Und eine sonst erforderliche Prothetik ist wesentlich teurer und gesundheitsökonomisch nicht sinnvoll.

Fazit:

Eine Nichterstattung der Kosten, die vom Zahnarzt nicht individuell sondern „pro communitate“ verursacht werden, wäre volumensmäßig nicht messbar, weil insgesamt die Kosten dieses Präparates für die GKV gering sind. Andererseits würde dies in vielen Fällen bedeuten, dass ein Untergang bzw. die Extirpation der vitalen Pulpa unvermeidlich wäre. Dies hat für die Patienten zur Folge, dass sie statt mit einem vitalen mit einem devitalen Zahn leben müssen. Ein devitaler Zahn kann folgende Veränderungen nach sich ziehen: Tendenz zur Dunkel-Färbung, mechanische Instabilität, Versprödung des devitalen Zahns, der devitale Zahn könnte ein Keim-Herd werden. Er bedarf häufig der Überkronung.

Die Vitalerhaltung der Zähne durch den Einsatz eines Corticoid-Antibiotikum enthaltenden Kombinationspräparates kann somit eine Überkronung von Zähnen in das höhere Lebensalter verschieben. Dies kann dem Verlust von Zähnen und unter Umständen auch der Notwendigkeit des Tragens von herausnehmbaren Prothesen vorbeugen, was die Lebensqualität dieser meist älteren Patienten erheblich verbessert.

Trospiumchlorid, oral (G04BD15)

Grundsätzliche Anmerkungen

Im Entwurf der Positivliste ist das urologische Spasmolytikum Trospiumchlorid (G04BD15) in den oralen Darreichungsformen nicht aufgenommen und somit als nicht verordnungsfähig klassifiziert. Im Entwurf wurde als Begründung „keine ausreichende Qualität und Aussagekraft der Belege für den Nachweis des therapeutischen Effekts“ (§ 33 a Abs. 7 Satz 3 SGB V) genannt. Diese Klassifizierung hält der BPI auf Grund der vorliegenden Datenlage weiterhin für nicht gerechtfertigt, da

1. die Wirksamkeit und der therapeutische Nutzen von oral appliziertem Trospiumchlorid in 6 randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studien belegt ist,
2. in weiteren randomisierten kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien durch direkten Vergleich gezeigt wurde, dass Trospiumchlorid in seiner klinischen Wirksamkeit und seinem therapeutischen Nutzen mit den als „verordnungsfähig“ eingestuften Wirkstoffen Oxybutynin und Tolterodin vergleichbar ist,
3. die Verträglichkeit vom Trospiumchlorid in randomisierten kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien verglichen mit dem „verordnungsfähigen“ Wirkstoff Oxybutynin als überlegen ausgewiesen ist,
4. die Datenlagen bzgl. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für Trospiumchlorid nicht nur zu nationalen Zulassungen sondern darüber hinaus auch erst kürzlich im Rahmen eines Mutual Recognition Verfahrens zu Zulassungen in 12 europäischen Staaten geführt hat (DE/H/221/01; Tag 90 : 04.05.2000) und
5. Trospiumchlorid aufgrund der existierenden randomisierten klinischen Studien von einem unabhängigen internationalen Expertengremium in Veranstaltungen der *International Consultation on Urological Diseases* (ICUD) und der *International Continence Society* (ICS) in Zusammenarbeit mit der *World Health Organisation* (WHO) uneingeschränkt zur Behandlung der Detrusorhyperaktivität nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin empfohlen wurde.

Die Wirksamkeit wird dabei nicht nur anhand urodynamischer Parameter, sondern auch mittels patientengeführter Miktionstagebücher aufgezeigt. Die hierbei beobachteten Verminderungen der Miktionsfrequenz sowie der Zahl ungewollter Harnabgänge unter Trospiumchlorid verdeutlichen den therapeutischen Nutzen von Trospiumchlorid.

Aus dem hier aufgezeigten Sachverhalt ergibt sich zwingend, dass die Aufnahme von Trospiumchlorid, oral, in die Auflistung der verordnungsfähigen Arzneimittel der G04BD-Präparate fachlich gerechtfertigt ist, auch deshalb, weil die Indikation keine geringfügige Gesundheitsstörung darstellt. Im Rahmen der beigefügten ausführlichen Stellungnahme werden deshalb die publizierten klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zusammenfassend und kritisch dargestellt und durch z. Zt. in Literaturdatenbanken nicht verfügbare Daten ergänzt.

Fazit:

Zur Wirksamkeit von Trospiumchlorid liegen insgesamt 9 publizierte, randomisierte kontrollierte und doppelblinde klinische Studien vor. Diese Studien zeigen die Wirksamkeit einer Trospiumchlorid-Behandlung in diesen Anwendungsbereichen auf. Gerade bei älteren, oft multimorbiden, harninkontinenten Patienten bedeutet die Verordnung eines sehr gut

verträglichen Anticholinergikums, einen Beitrag zur Sicherung der Lebensqualität dieser Menschen.

Es fehlt eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung, warum Trosipiumchlorid nicht in die Positivliste aufgenommen werden soll.

Uridin- und Cytidinphosphat zur oralen und parenteralen Applikation Störungen des Muskel und Skelettsystems (M09)

Rückenschmerzen sind ein großes medizinisches und ökonomisches Problem. Zu den sehr häufig auftretenden chronischen Erkrankungen zählen in Deutschland die Erkrankungen des Bewegungsapparates insbesondere der Wirbelsäule. Dorsopathien insbesondere das LWS-Syndrom (Lumbago, Ischialgie und Radikulopathien) gehören zu den häufigsten und auch am meisten behindernden Erkrankungen. Sie verursachen einen bedeutenden Anteil der zeitweisen oder auch dauerhaften Arbeitsunfähigkeit und machen einen beträchtlichen Anteil der Erwerbsgeminderten aus.

Die Behandlung von Patienten mit Lumbago, Ischialgie und Radikulopathien stützt sich unter anderem auf die symptomatische medikamentöse Therapie mit nicht steroidal Antirheumatika (z.B. Diclofenac, Piroxicam). Die nicht steroidal Antirheumatika bleiben mit allein in Deutschland etwa 100 Mio. Verschreibungen pro Jahr weltweit die am häufigsten eingesetzte Substanzgruppe trotz schwerwiegender Komplikationen, die eine Langzeittherapie mit diesen Medikamenten mit sich bringen kann.

Nach den klinischen Erfahrungen können bei den mit Uridin- und Cytidinphosphat versorgten Patienten deutliche Einsparungen von nicht steroidal Antirheumatika erreicht werden. Die üblichen Nebenwirkungen der nicht steroidal Antirheumatika sind daher deutlich seltener zu erwarten, Magenschutzpräparate müssen deutlich weniger verordnet werden. Unverträglichkeiten oder gravierende Nebenwirkungen bei der Therapie mit Uridin- und Cytidinphosphat sind nicht zu erwarten. Auf der Basis der molekularbiologischen Grundlagen und der Erkenntnisse aus verschiedenen Studien kann entnommen werden, dass es unter einer Applikation von Uridin- und Cytidinphosphat zu einer Reparatur bzw. beschleunigten Regeneration neuronaler Strukturen kommt.

Dieser neurotrope Wirkmechanismus wird ergänzt durch einen in klinischen Studien nachgewiesenen analgetischen Effekt bei lumbalgieförmigen und ischialgieförmigen Schmerzzuständen. In einer Placebo kontrollierten, doppelblinden Studie an 40 Patienten mit peripher Neuropathie wurde z. B. die Wirksamkeit von Uridin nach einer drei- bis sechsmonatigen Behandlung anhand elektrophysiologischer Parameter nachgewiesen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde in der Behandlungsgruppe eine signifikante Verbesserung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit festgestellt.

Die bei einem Großteil der Patienten unter Therapie mit nicht steroidal Antirheumatika auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Magendarmblutungen, Magenschleimhautentzündung, Anstieg der Leberenzyme mit cholestatischem Syndrom, Hepatitis, Pankreatitis oder Nephropathien sind erheblich seltener zu erwarten.

In einer Kosten-Effektivitäts-Analyse konnte gezeigt werden, dass unter der Annahme des Effektivitätsparameters 'Beschwerdefreiheit' für die Therapiealternative „ohne Uridin- und Cytidinphosphat“ höhere effektivitätsadjustierte Kosten pro Patient entstehen als für die Therapiealternative „mit“.

Fazit:

Die Wirksamkeit des Uridin- und Cytidinphosphat Arzneimittels ist auf Basis klinischer Studien belegt. Es kommt zu einer Reparatur bzw. beschleunigten Regeneration neuronaler

Strukturen; außerdem kann gezeigt werden, dass ein analgetischer Effekt bei lumbalgieformen und ischialgieformen Schmerzzuständen zu erreichen ist. Gemessen am erzielbaren therapeutischen Effekt einer konservativen Behandlung der aufgelisteten Erkrankungen ist insbesondere unter der Berücksichtigung der Nervenregeneration von einem mehr als geringfügigen therapeutischen Nutzen auszugehen.

Die Therapie mit den Nukleotiden Uridin- und Cytidinphosphat (Kapseln und Ampullen) ist eine zweckmäßige und notwendige Behandlung, die für nicht geringfügige Gesundheitsstörungen bestimmt ist.

Uridin- und Cytidinphosphat zur oralen und parenteralen Applikation Mittel für das Nervensystem (N07X)

Unter Berücksichtigung des gesamten wissenschaftlichen Erkenntnismaterials zur Therapie von Polyneuropathien (diabetischer, alkoholischer oder anderer Genese) mit der Nukleotid-Kombination aus Uridin- und Cytidinphosphat (Kapseln und Ampullen) ist gemäß den Kriterien der Evidenz basierten Medizin mit ausreichender Qualität die Wirksamkeit und Verträglichkeit und somit der therapeutische Nutzen bei der Therapie von Polyneuropathien zu belegen.

Es liegt eine Vielzahl von klinischen Studien vor, die die Wirksamkeit dieser Nucleotide bei Polyneuropathien belegen. Die Therapie stellt somit eine zweckmäßige, ausreichende und notwendige therapeutische Maßnahme dar, die für nicht geringfügige Gesundheitsstörungen bestimmt ist.

Die Therapie von Neuropathien mit Uridin- und Cytidinphosphat ist kausal wirksam und weitgehend nebenwirkungsarm. Die Therapie ist wirtschaftlich, weil dadurch Folgeerkrankungen verhindert werden können und weil eine z.T. mit gravierenden Nebenwirkungen verbundene Zusatzmedikation (Analgetika, Antidepressiva, Neuroleptika) weitgehend reduziert oder vermieden werden kann.

Fazit: Damit sind die Grundlagen für eine Verordnungsfähigkeit der Nukleotid-Kombination aus Uridin- und Cytidinphosphat und damit die Aufnahme in die Arzneimittel-Positivliste unter ATC-Code N07X erfüllt.

Vitamine

B 12 (Cyanocobalmin) (BA03BA)

Therapeutische Notwendigkeit

Vitamin-B12-Mangelzustände können auf einer unzureichenden Zufuhr, auf Malabsorption oder Transportdefekten beruhen. Ein B12-Mangel kann zu schwerwiegenden hämatologischen und neurologischen Störungen führen, die unbedingt der Behandlung bedürfen.

Die kausale Behandlung von Vitamin-B12-Mangelzuständen erfordert eine Substitution von Vitamin B12. Dazu gibt es keine zweckmäßigere therapeutische Alternative.

Für Vitamin B12 bestehen folgende Anwendungsgebiete:

- Hyperchrome makrozytäre Megaloblastenanämie (Perniziosa, Biermer-Anämie, Addison-Anämie)
- Funikuläre Spinalerkrankung
- Jahrelange Mangel- und Fehlernährung durch: streng vegetarische Ernährung, Malabsorption infolge ungenügender Bildung von Intrinsic Faktor, Erkrankungen im Endabschnitt des Ileums (Sprue), Pankreasinsuffizienz, „blind-loop“-Syndrom, Fischbandwurmbefall
- Hyperhomocysteinämie (in Kombination mit Folsäure).

Cyanocobalamin ist ein anerkanntes und bewährtes Mittel zur Behandlung von B12-Mangelzuständen.

Die Substitution von Vitamin B12 bei klinischen B12-Mangelzuständen ist von erheblichem therapeutischen Nutzen, da sie bei rechtzeitiger Verabreichung zur kompletten Rückbildung der Mangelzustände führen. B12-Mangelzustände sind erhebliche Gesundheitsstörungen.

Die parenterale Verabreichung von Cyanocobalamin wurde dementsprechend auch in die Positivliste aufgenommen, **nicht aber orale Darreichungsformen**. Ursache ist die unbegründete Behauptung der unzureichenden Wirksamkeit von oral verabreichtem B12.

Auch die Behandlung klinischer Vitamin-B12-Mangelzustände mit oral verabreichtem Cyanocobalamin ist wissenschaftlich fundiert, effektiv und zweckmäßig. Sie stellt für die Patienten die schonendere Behandlung dar. Eine unzuverlässige Resorption der Substanz ist nicht zutreffend.

Eine fehlende Qualität und Aussagekraft der Belege für den Nachweis des therapeutischen Effektes ist nicht zutreffend. Es besteht weder ein vergleichsweise geringfügiger therapeutischer Nutzen und es stehen auch keine zweckmäßigeren therapeutischen Alternativen zur Verfügung.

Fazit:

Die Kriterien in § 2 Abs. 6 Satz 1 AMPOlGE sind auch für die orale Darreichungsform voll erfüllt. Daher sind orale Zubereitungen von Vitamin B12 in die Arzneimittel-Positivliste aufzunehmen. Eine Ablehnung darf unter Bezug auf die Europäische Transparenz-Richtlinie nur auf Basis objektiver und überprüfbarer Kriterien erfolgen. Diese Begründung ist den antragstellenden Firmen innerhalb von 90 Tagen unter Angabe der Rechtsmittel mitzuteilen.

Vitamin B1 (A11DA05) (Benfotiamin)

Vitamin B6 (A11DB02) (Pyridoxin)

Die Kombination der Vitamine B 1 und B 6 ist zur Anwendung bei Personen bestimmt, die an schweren Gesundheitsstörungen leiden. Dabei handelt es sich um behandlungsbedürftige klinische Vitamin-B1/B6-Mangelzustände unterschiedlicher Genese, wenn diese ernährungsmäßig nicht behoben werden können. Die Möglichkeit der Entstehung schwerwiegender B1/B6-Mangelzustände wird in der klinischen Praxis unterschätzt, da häufig von einer generell ausreichenden Aufnahme von Vitamin B1 und B6, auch für die aufgezeigten Risikogruppen, mit der Nahrung ausgegangen wird. Das ist jedoch nicht der Fall. Nach dem Ernährungssurvey 1998 erreichte etwa die Hälfte der Frauen und ein kleinerer Teil der Männer nicht die Aufnahme der Vitamine B1 und B6 in der den derzeitigen DGE-Empfehlungen entsprechenden Menge. Eine Untersuchung von 656 Krankenhauspatienten ergab, dass die tägliche Aufnahme von Vitamin B1 bei 57 % der Patienten und die von B6 bei 53 % der Patienten unterhalb der Empfehlungen lag und 19 % bzw. 12 % nur weniger als die Hälfte der empfohlenen täglichen Aufnahmemenge mit der Nahrung zuführte. Im Mittelpunkt steht das Risiko der Entstehung klinisch relevanter neurologische Störungen in ihren verschiedenen Ausprägungen und Schweregraden.

Es ist deshalb auch nicht begründet, im Rahmen der Positivliste lediglich den Einsatz von Vitamin B1 „bei Wernicke Enzephalopathie“ bzw. B6 „zur Behandlung eines medikamentös induzierten Pyridoxinmangels“ als verordnungsfähig einzustufen. Damit würden wesentliche und schwerwiegende auf B1-Mangel beruhende Erkrankungen nicht verordnungsfähig behandelbar sein. Damit würde eine schwerwiegende therapeutische Lücke entstehen..

Risikogruppen sind vor allem ältere Patienten und Frauen, Patienten mit Maldigestion bzw. Malabsorption, Alkoholiker, Patienten im akuten Alkohol-Entzug, aber auch Patienten mit längerfristiger parenteraler Ernährung, mit schwerer Niereninsuffizienz, einschließlich Dialyse-Patienten, schweren Schädelverletzungen oder nach operativen Eingriffen sowie Patientinnen mit Hyperemesis gravidarum. Bei diesen Patienten kann eine unmittelbare Behandlung mit Vitamin B1 erforderlich werden. Klinische Studien belegen die Wirksamkeit dieser Arzneimittel als Mono- und Kombinationspräparate.

Fazit:

Die Behandlung klinischer Vitamin-B1 bzw. B6-Mangelzustände als Monotherapeutika bzw. in fixer Kombination, soweit durch Ernährung nicht behebbar, ist in Form der Monopräparate oder in einer fixen Kombination von Thiamin-HCl und Pyridoxin wissenschaftlich fundiert, effektiv und zweckmäßig. Alle Kriterien in § 2 Abs. 6 Satz 1 AMPoLG sind voll erfüllt. Daher sind diese Indikationen bzw. die fixe Kombination in die Arzneimittel-Positivliste aufzunehmen. Daher sind orale Zubereitungen von B1 und B6 bzw. deren fixe Kombination in die Arzneimittel-Positivliste aufzunehmen.

Biotin (A11HA05)

Biotin-haltige Arzneimittel haben die Zulassung zur Prophylaxe und Therapie von Biotin-Mangelzuständen, die ernährungsbedingt nicht behoben werden können. Sie sind auch beim sehr seltenen Biotin-abhängigen, multiplen Carboxylasemangel zugelassen. Ein Aussetzen der Therapie mit Biotin bei Patienten mit nachgewiesenem Biotinmangel kann zum Tode führen.

Biotin ist nachweislich für die Substitution bei Schwangeren, Säuglingen, parenteral ernährten Patienten, Alkoholikern und Patienten mit Malabsorption und nach Resektion des Dünndarms geeignet und stellt die alleinige Behandlungsmethode dar. Ein nicht behandelter Biotinmangel kann zum Tode führen.

Fazit:

Biotin hat daher gemessen am Ausmaß des erzielbaren therapeutischen Effektes einen mehr als geringfügigen therapeutischen Nutzen bei Krankheiten oder erheblichen Gesundheitsstörungen aufzuweisen. Sie ist daher in die Positivliste aufzunehmen. Eine Ablehnung der Aufnahme von Biotin in die Positivliste ist objektiv und überprüfbar zu begründen.

Vitamin-B-Komplex + Vitamin C (A11EB01)

Die Anwendungsgebiete dieser fixen Kombination lauten wie folgt:

- **Ausgleich eines diätetisch- u./o. dialysebedingten Vitaminmangels bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz.**
- **Prophylaxe und Therapie von Vitaminmangelzuständen, bei denen auf die Zufuhr der Vitamine A und D (und anderer fettlöslicher Vitamine) verzichtet werden sollte, wenn bestimmte Störungen des Fett- oder Kaliumstoffwechsels vorliegen.**

Aus dieser Formulierung ergibt sich, dass dieses Kombinationspräparat einem ganz besonderen Patientenkontingent als verordnungsfähiges Medikament erhalten bleiben muss. Die Kombination wasserlöslicher Vitamine ermöglicht eine sinnvolle Substitution dieser Stoffe, die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion / Dialysepatienten nicht in ausreichendem Umfang aufgrund ihrer diätetischen Beeinträchtigungen über die Nahrung aufnehmen können.

Fazit:

Die Wirksamkeit und Zweckmäßigkeit von dieser Kombination in den genannten Indikationen ist aufgrund dieser wissenschaftlichen Würdigung unstrittig, weshalb sie in der Anlage zum Entwurf des Arzneimittel-Positivlistengesetzes als verordnungsfähig unter dem ATC-Code A11EB01 aufgeführt werden sollte.

Weißdorn-Spezialextrakt (Umstufung in C01EB)

Die chronische Herzinsuffizienz stellt ein fortgeschrittenes Stadium bei verschiedenen kardialen und extrakardialen Erkrankungen (insbesondere KHK und arterielle Hypertonie) dar. Ihr Verlauf ist progredient bei einer hohen Letalität. Die 5-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit von Patienten in den NYHA-Stadien II und III beträgt etwa 50 %. Nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnis gilt die symptomatische Herzinsuffizienz in jedem Stadium als behandlungsbedürftig.

Insbesondere mit dem Spezialextrakt WS[®] 1442 aus Weißdornblättern mit Blüten, der auf einen definierten Gehalt an wirksamkeitsrelevanten oligomeren Procyanidinen eingestellt ist, konnte die Wirksamkeit in zahlreichen klinischen Studien nachgewiesen werden.

Zum Beispiel werden in einer offenen pharmakoökonomischen Kohortenstudie (prospektive Beobachtungsstudie) 952 Patienten mit Herzinsuffizienz Stadium NYHA II unter Praxisbedingungen über einen Zeitraum von 3 Jahren beobachtet. Die Patienten der ersten Kohorte werden alleine oder begleitend mit Crataegus-Spezialextrakt WS[®] 1442 behandelt. Die zweite Kohorte (Standard-Kohorte) umfasst Patienten mit einer beliebigen anderen Therapie ohne Crataegus. Um eine Strukturgleichheit in diesen Gruppen bezüglich bekannter wie unbekannter Störgrößen zu erreichen, wird eine computergestützte matched-pairs Technik angewendet, die im Beobachtungsplan vorgegeben ist. Die Zwischenauswertung von 156 gematchten Patienten-Paaren nach einem Jahr Beobachtungsdauer weist eine Verbesserung der Lebensqualität in beiden Kohorten auf, mit tendenziellen Vorteilen der Kohorte des Crataegus-Spezialextraktes WS[®] 1442.

Mortalitäts-Studie SPICE

SPICE ist die erste internationale, placebokontrollierte Doppelblindstudie, die den Einfluss von Crataegus-Spezialextrakt WS[®] 1442 auf die Mortalität von herzinsuffizienten Patienten untersucht. In ca 120 Prüfzentren in sieben europäischen Ländern werden bis zu 2300 Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien II und III und deutlich eingeschränkter LVEF über einen Zeitraum von 24 Monaten behandelt. Zusätzlich zur Standardtherapie erhalten die Patienten entweder 2 x 450 mg WS[®] 1442 oder Placebo. Primäre Zielgröße ist der kombinierte Zielparameter Herzversagen, nicht letaler Myokardinfarkt und stationäre Aufnahme aufgrund fortschreitender Herzinsuffizienz. Sekundäre Zielgrößen sind Gesamtmortalität, Belastungsdauer, echokardiographische Parameter, Lebensqualität und pharmakoökonomische Parameter. Die ersten Patienten wurden im Oktober 1998 eingeschlossen (Holubarsch et al., 12).

Fazit:

Pflanzliche Arzneimittel erfüllen die gleichen Qualitätskriterien wie chemisch-definierte Arzneimittel. Sie stellen in der jeweiligen Indikation eine gleichwertige Alternative für die Behandlung dar. Insofern ist bereits die gesetzliche Vorgabe einer Aufgliederung in Hauptteil und Anhang zu hinterfragen, da sie eine nicht begründete Ungleichbehandlung darstellt. Dies gilt insbesondere für den Crataegus-Spezialextrakt WS[®] 1442 für den eine Vielzahl klinischer Daten vorliegen. Eine Umstufung von C01EP01 „Weissdornblätter mit Blüten-Extrakt“ in C01EB „Andere Herzkreislaufmittel“ ist daher wissenschaftlich belegt.

¹ von Hodenberg E, Kreuzer J: Nicotinsäure und Probucol. Deutsches Ärzteblatt 1993; 36 (90): 3-5