

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„UAW-News“ – International Intrakranielle Drucksteigerung durch Tetracycline

Die AkdÄ möchte Sie im Folgenden über Publikationen und Meldungen aus dem internationalen Raum informieren und hofft, Ihnen damit nützliche Hinweise auch für den Praxisalltag geben zu können.

Auch wenn die Verordnungszahlen weiter rückläufig sind, zählt Doxycyclin – sicher auch aufgrund der vergleichsweise günstigen Preisbildung durch zahlreiche Generika – immer noch zu den mit am häufigsten verordneten Antibiotika. Zudem wird es zur Prophylaxe der Malaria eingesetzt (1). Minocyclin wird vorwiegend zur Behandlung der Akne vulgaris verwendet.

Zwei 19 bzw. 21 Jahre alte Frauen erhielten zur Malaria-Prophylaxe über drei Wochen bzw. vier Monate 100 mg Doxycyclin pro Tag. Beide klagten danach über Kopfschmerzen, Erbrechen und verschwommenes Sehen. Computer- bzw. kernspintomographische Untersuchungen blieben ohne Befund. Dagegen wurde bei einer Lumbalpunktion in beiden Fällen ein erhöhter Hirndruck von 525 mm Hg bzw. > 400 mm Hg (Normalwert: 150–250 mm Hg) diagnostiziert. Die subjektiven Sehstörungen wurden bei beiden Patientinnen durch die ophthalmoskopischen Befunde eines Papillenödems mit Blutungen und Cotton-wool-Herden belegt. Nach Absetzen des Doxycyclins, Lumbalpunktion und einer Therapie mit Acetazolamid bildeten sich die Papillenödeme zurück. Bei einer Patientin blieben allerdings eine Gesichtsfeld-einengung, eine Farbsehschwäche und ein 70-prozentiger Sehverlust bestehen (2).

In einem weiteren Fall trat bei einer 16-jährigen Schülerin, die wegen einer Akne mit Minocyclin behandelt wurde, ebenfalls eine intrakranielle Drucksteigerung auf, die sich durch heftige Kopfschmerzen und verschwommenes Sehen bemerkbar machte. Die neuroradiologischen Untersuchungen waren unauffällig. Die Zellzahl im Liquorpunktat entsprach der Norm, der Liquordruck war jedoch deutlich erhöht (3).

Von der primären idiopathischen intrakraniellen Druckerhöhung, die vorwiegend übergewichtige Frauen zwischen 30 und 50 Jahren betrifft, lässt sich eine

sekundäre Form als Folge einer unerwünschten Arzneimittelwirkung unterscheiden. Insbesondere Tetracycline, Glucocorticoide und Amiodaron, aber auch eine Reihe anderer Wirkstoffe kommen dafür als Auslöser infrage.

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ; Stand: 24. 4. 2003) liegen zu Doxycyclin insgesamt 521 Meldungen vor, davon drei Fälle einer intrakraniellen Drucksteigerung. Für Minocyclin wurde in 11 Fällen über einen intrakraniellen Hochdruck berichtet bei einer Gesamtberichtsanzahl von 249. Möglicherweise lassen sich die nach Minocyclin offenbar häufiger berichteten intrakraniellen Druckerhöhungen mit der im Vergleich zu Doxycyclin lipophileren Molekülstruktur erklären, die mit einer höheren Liquorgängigkeit verbunden ist. In den Fachinformationen für Doxycyclin- und

Minocyclin-Präparate weisen die Hersteller auf intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri) als sehr seltene Nebenwirkung hin.

Patienten, die zum Beispiel zur Malaria-Prophylaxe oder wegen einer Akne vulgaris über längere Zeit mit Doxycyclin oder Minocyclin behandelt werden, sollten auf mögliche Zeichen einer intrakraniellen Druckerhöhung wie Kopfschmerzen, Erbrechen und Sehstörungen hingewiesen werden, um durch rechtzeitiges Absetzen und Einleiten einer Therapie bleibende Schäden zu vermeiden.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle!) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

Literatur

- Höffler D: Doxycyclin zur Malaria-Prophylaxe. Arzneiverordnung in der Praxis 1998; 2: 20.
- Lochhead J, Elston JS: Doxycycline induced intracranial hypertension. BMJ 2003; 326: 641–642.
- Ang ER, Zimmerman JC, Malkin E: Pseudotumor cerebri secondary to minocycline intake. J Am Board Fam Pract 2002; 15: 229–233.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 28, Fax: -539, E-Mail: info@akdae.de □

Zum Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 24. 3. 2003 zu den therapeutischen Apheresen

Therapeutische Hämapheresen sind bisher, bis auf die LDL-Elimination, nicht durch den Bundesausschuss für die vertragsärztliche Versorgung anerkannt. Die Überprüfung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der therapeutischen Hämapheresen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V beruht auf einem Antrag des AOK-Bundesverbandes vom 13. 9. 2001. Das Beratungsthema wurde vom Bundesausschuss im Oktober 2001 veröffentlicht, um damit allen Interessierten, insbesondere wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärztenverbänden und Patientengruppen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die Apherese ist ein Verfahren der extrakorporalen Blutreinigung, bei dem das Blut in der Regel in seine zellulären und plasmatischen Komponenten (rote Blutzellen, weiße Blutzellen, Blutplättchen und Plasma) aufgetrennt wird und Komponenten bzw. Teile davon ggf. selektiv aus dem Blut entfernt werden. Die Begriffe Apherese und Hämapherese werden in der Literatur synonym verwandt. Zu unterscheiden sind verschiedene technische Verfahren (z. B. diverse Plasmaseparationsverfahren und Zytaphereseverfahren) und deren unterschiedliche therapeutische Zielsetzung. ▷

Die Beratung wurde eingegrenzt auf die selektiven Apherese-Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung, insbesondere die Immunadsorption, sowie die Aphereseverfahren zur LDL-Apherese.

Die Beratung erfolgte indikationsbezogen unter Einbeziehung der eingegangenen Stellungnahmen und einer umfassenden Recherche und Aufarbeitung wissenschaftlicher Veröffentlichungen.

Aphereseverfahren wurden in den letzten Jahren zunehmend von der Medizingeräteindustrie und universitären Anwendergruppen für die unterschiedlichsten Indikationsbereiche beworben. Durch den Ausschuss wurden insbesondere folgende Indikationen überprüft, für die in den Stellungnahmen der Nutzen behauptet oder eine ambulante Anwendung angeregt wird:

- Altersabhängige Makuladegeneration
- Endokrine Orbitopathie
- Diabetische Retinopathie
- Uveales Effusionssyndrom
- Akutes Guillain-Barré-Syndrom
- Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis
- Myasthenia gravis
- Systemischer Lupus erythematodes
- Antiphospholipid-Syndrom
- Rheumatoide Arthritis
- Hemmkörperhämophilie
- Hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombopenische Purpura
- Immun-thrombozytopenische Purpura
- Glomerulonephritiden
- HLA-Sensibilisierung bei Nierentransplantation
- Idiopathische dilatative Kardiomyopathie
- Tinnitus und Hörsturz
- Diabetischer Fuß
- Bullöses Pemphigoid/Pemphigus Vulgaris
- LDL-Apherese bei schwerer familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
- LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung
- LDL-Apherese zur Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung
- LDL-Apherese zur Prävention und Therapie der Transplantatvaskulopathie.

**Ergebnis der Überprüfung
gem. § 135 Abs. 1 SGB V**

(1) Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der seit 1991 in der vertragsärztlichen Versorgung anerkannten LDL-Apherese bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie ho-

mozygoter und therapierefraktärer heterozygoter Ausprägung werden aufgrund der erneuten Überprüfung (unter bestimmten Voraussetzungen) bestätigt.

Unter Berücksichtigung der Überprüfungsergebnisse und der seit der Anerkennung des Bundesausschusses 1991 erheblich verbesserten, wissenschaftlich gut belegten medikamentösen Therapie (z. B. Statine) wird die zulässige Indikation zur LDL-Apherese in den entsprechenden Richtlinien des Bundesausschusses konkretisiert.

Die von einigen universitären Anwendern propagierte Apherese bei benachbarten Anwendungsgebieten, wie z. B. bei isolierter Lp(a)-Erhöhung oder Transplantatvaskulopathie ist dagegen bisher nicht ausreichend wissenschaftlich belegt. Es handelt sich hier um experimentelle Anwendungen, die entsprechend der international akzeptierten Deklaration von Helsinki zum Schutz der Patienten ausschließlich in kontrollierten klinischen Studien durchgeführt werden

sollten, um Nutzen und Risiken der Anwendung wissenschaftlich zu evaluieren.

(2) Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Immunapherese mittels Adsorbentensäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A wird anerkannt für Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens drei Basistherapeutica (eines davon Methothrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht.

Für die unter (1) und (2) genannten Krankheitsbilder stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i. d. R. hochwirksame medikamentöse Standardtherapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen.

10. Fortbildungsseminar der Bundesärztekammer 2003 Kompaktkurs

Arzt im Rettungsdienst

Themenblöcke A bis D

Interdisziplinärer 80-Stunden-Kurs

zur Erlangung für den Fachkundenachweis Rettungsdienst

6. bis 13. September 2003

in Würzburg, Fachhochschule, Münzstraße 12

Leitung: Prof. Dr. Peter Sefrin, Klinik für Anästhesiologie der Universität Würzburg

Voraussetzungen zur Teilnahme: Bei Kursbeginn muss eine mindestens einjährige klinische Tätigkeit in einem Akutkrankenhaus nachgewiesen werden können. Die Teilnahme steht approbierten Ärztinnen und Ärzten sowie mit einer Erlaubnis zur vorübergehenden Ausübung des Arztberufes und Ärztinnen und Ärzten im Praktikum offen. Im Anschluss an das jeweilige Tagesprogramm finden **Fallsimulationen am Computer** statt. Die Teilnahme ist erforderlich. Gemäß Voraussetzungen zur Erlangung der Fachkunde „Rettungsdienst“ sind **Thoraxdrainagen** nachzuweisen; sie sind Bestandteil des Kurses.

Teilnahmegebühren: **520 Euro, 385 Euro ermäßigt** für Ärztinnen und Ärzte im Praktikum und im Erziehungsurlaub und arbeitslose Ärztinnen und Ärzte.

Anforderung des Programmes einschließlich Anmeldeunterlagen: Bundesärztekammer, Dezernat Fortbildung und Gesundheitsförderung, „Kompaktkurs AiR 2002“, Postfach 41 02 20, 50862 Köln, Fax: 02 21/40 04-3 88, E-Mail: cme@baek.de. **Telefonische Auskunft:** 02 21/40 04-4 16 (Monika Kaumanns) □

(3) Für alle anderen überprüften Anwendungsindikationen hat die Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V erbracht, dass der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der hier beratenen selektiven Apherese-Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung, insbesondere der Immunapherese – auch im Vergleich zu bereits zulasten der Krankenkassen erbrachten Methoden –, nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht valide belegt ist, sodass eine Anerkennung für die vertragsärztliche Versorgung nicht ausgesprochen werden kann.

Beschlussfassung und Inkraftsetzung

Die Beratungen des Bundesausschusses konnten am 24. 3. 2003 abgeschlossen werden. Der Bundesausschuss beschloss eine Neuformulierung der bisher gültigen Richtlinien zur LDL-Apherese unter gleichzeitiger Aufnahme von Bestim-

mungen zu Durchführung der Immunapherese bei aktiver, therapierefraktärer rheumatoider Arthritis (BUB-Richtlinien, Anlage A, Nr. 1, „Richtlinien zur Durchführung der Apherese als extrakorporales Hämotherapieverfahren“). Der vom Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss wurde am 8. Juli im Bundesanzeiger bekannt gemacht und ist damit am folgenden Kalendertag in Kraft getreten.

Die neu beschlossenen Richtlinien zu den Apheresen sind im Folgenden abgedruckt.

Ablauf und Inhalt seiner Beratungen, einschließlich einer Darstellung der ausgewerteten Literatur sowie der Stellungnahmen, hat der Bundesausschuss in einem umfassenden Abschlussbericht zusammengefasst, der zur Veröffentlichung im Internet freigegeben wurde und beispielsweise über die Informationsseite www.kbv.de/hta eingesehen werden kann.

Ansprechpartner bei der KBV: Dr. Rheinberger, Dezernat 1 □

Für die in § 3 genannten Krankheitsbilder stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i. d. R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apherese nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen.

§ 2

Genehmigung zur Durchführung und Abrechnung

Die Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ist erst nach Erteilung der Genehmigung durch die Kassenärztliche Vereinigung zulässig. Die Genehmigung ist zu erteilen, wenn der Arzt die in Abs. 1 (Dialyse) § 4 (fachliche Befähigung) der „Qualifikationsvoraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V zur Ausführung und Abrechnung von Blutreinigungsverfahren“ festgelegten Anforderungen an die fachliche Befähigung erfüllt und nachweist.

§ 3

Indikationen

3.1 LDL-Apherese können nur durchgeführt werden bei Patienten

- mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung,
- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

3.2 Immunapherese bei aktiver rheumatoider Arthritis können nur durchgeführt werden bei Patienten

- die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens drei Basistherapeutika (eines davon Methotrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben

- oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht.

Ein Behandlungszyklus umfasst bis zu zwölf Immunapheresen, jeweils im wöchentlichen Abstand. Eine Wiederholung des Behandlungszyklus soll nur erfolgen, wenn mit dem ersten Zyklus ein relevanter klinischer Erfolg erreicht wurde (dokumentiert anhand validierter Aktivitäts-Scores, z. B. DAS-Score oder ACR-Score), und bedarf einer erneuten Genehmigung gem. § 7. ▷

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Bekanntmachungen

Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen

über eine Änderung der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (BUB-Richtlinien)

vom 24. März 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 24. März 2003 beschlossen, die Anlage A der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) in der Fassung vom 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 4 602), zuletzt geändert am 28. Oktober 2002 (BAnz. Nr. 242, S. 26 682) wie folgt zu ändern:

Nummer 1 „Ambulante Durchführung der LDL-Elimination als extrakorporales Hämotherapieverfahren“ der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der BUB-Richtlinien in der Beschlussfassung vom 10. Dezember 1999, veröffentlicht im Bundesanzeiger am 21. 3. 2000, wird aufgehoben.

Nummer 1 der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der BUB-Richtlinien erhält folgende Fassung:

1. Ambulante Durchführung der Apherese als extrakorporales Hämotherapieverfahren

§ 1

Ziel und Inhalt

Diese Richtlinie regelt sowohl die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apherese im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung als auch die Überprüfung und Genehmigung der Behandlungsindikation im Einzelfall.

3.3 Zur Indikationsstellung (auch im Wiederholungsfall) und im Behandlungsverlauf sind folgende Sachverhalte für jeden Einzelfall zu dokumentieren:

- Begründung der Indikation bzw. deren Fortdauern
- relevante Laborparameter und deren Verlauf, bei rheumatoider Arthritis zusätzlich Verlauf validierter Aktivitätsscores
- Therapiemaßnahmen unter Angabe insbesondere der eingesetzten Arzneimittel, ihrer Dosierungen und der jeweiligen Behandlungsdauer
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die zu einer Änderung oder einem Absetzen der jeweiligen medikamentösen Therapie geführt haben, belegt durch UAW-Meldung an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft oder an das BfArM
- ggf. Kontraindikationen gegen bestimmte Arzneimittel.

§ 4

Ergänzende ärztliche Beurteilung

Der Indikationsstellung zur LDL-Apherese hat eine ergänzende kardiologische bzw. angiologische und lipidologische Beurteilung des Patienten voranzugehen.

Der Indikationsstellung zur Apherese bei rheumatoider Arthritis hat eine ergänzende ärztliche Beurteilung des Patienten durch einen Internisten oder Orthopäden voranzugehen, der den Schwerpunkt „Rheumatologie“ führt.

Die ergänzende Beurteilung darf nicht durch den Arzt erfolgen, an den bei bestätigter Indikation zur Durchführung der Apherese überwiesen wird.

§ 5

Beratende Kommissionen der Kassenärztlichen Vereinigungen

Die Kassenärztlichen Vereinigungen richten zur Beratung der Indikationsstellungen zur Apherese fachkundige Kommissionen ein, an denen je Kommission insgesamt zwei von den Landesverbänden der Krankenkassen und den Verbänden der Ersatzkassen benannte fachkundige Ärzte des MDK beratend teilnehmen. Zur Prüfung durch die Kommission legt der indikationsstellende Arzt für jeden Einzelfall die vollständige Dokumentation gem. § 3.3., die ergänzende medizinische Beurteilung gemäß § 4 sowie eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten zur Übermittlung dieser personenbezogenen Angaben vor.

Bei der Beratung der Einzelfall-Indikation hat die Kommission der leistungs-

pflichtigen Krankenkasse Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Über das Beratungs-Ergebnis unterrichtet die Beratungs-Kommission der Kassenärztlichen Vereinigung die leistungspflichtige Krankenkasse, die ihrerseits den Versicherten entsprechend informiert.

§ 6

Genehmigung der Apherese im Einzelfall

Die Durchführung und Abrechnung der Apherese im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ist in jedem Einzelfall erst dann zulässig, wenn die leistungspflichtige Krankenkasse dem Versicherten einen Leistungsbescheid erteilt hat.

§ 7

Dauer der Anwendung

Die Genehmigung zur Durchführung der LDL-Apherese im Einzelfall ist jeweils auf ein Jahr zu befristen. Bei Fortbestehen einer Behandlungsindikation gemäß § 3.1 ist zugleich mit einer erneuten, ergänzenden ärztlichen Beurteilung gemäß § 4 nach Ablauf eines Jahres eine erneute Beratung bei der Kommission der Kassenärztlichen Vereinigung einzuleiten. Die Fortführung der LDL-Apherese ist von einer erneuten Befürwortung der beratenden Kommission der KV gem. § 5 und einer erneuten Genehmigung der leistungspflichtigen Krankenkasse gem. § 6 abhängig.

Die Genehmigung zur Durchführung der Apherese im Einzelfall bei rheumatoider Arthritis umfasst 12 Immunapheresen.

§ 8

Auswahl des Verfahrens

Die Auswahl des Verfahrens zur LDL-Apherese erfolgt für jeden Einzelfall in Abstimmung zwischen dem behandelnden Arzt und dem begutachtenden Arzt unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes. Es dürfen ausschließlich Verfahren angewandt werden, die eine Absenkung des jeweiligen LDL-Ausgangswertes um mindestens 60 Prozent je Therapiesitzung bei höchstens 6 Stunden Dauer erreichen.

Zur Apherese bei rheumatoider Arthritis darf nur die Immunapherese mittels Adsorbersäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A verwendet werden.

Die vorstehenden Änderungen der Anlage A der BUB-Richtlinien treten am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Sieburg, den 24. März 2003

Bundesausschuss der Ärzte
und Krankenkassen

Der Vorsitzende
Jung

Curriculum Suchtmedizinische Grundversorgung

Kursweiterbildung (50 Stunden)

1. Auflage

Texte und Materialien der Bundesärztekammer zur Fort- und Weiterbildung

Herausgeber: Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern

Schutzgebühr: 6,20 Euro je Exemplar

Ihre Bestellung senden Sie bitte an: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Formularverlag und Praxisorganisationsdienst, Dieselstraße 2, 50859 Köln, Fax: 0 22 34/70 11-4 70.

Lieferung gegen Rechnung

Bei inhaltlichen Fragen wenden Sie sich bitte an: Bundesärztekammer, Dezernat I, Herbert-Lewin-Straße 1, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-4 15 (Margret Del Bove), Fax: 02 21/40 04-3 88.