

## Änderungsvorschlag für den OPS 2016

### Bearbeitungshinweise

1. Bitte füllen Sie für inhaltlich nicht zusammenhängende Änderungsvorschläge jeweils ein eigenes Formular aus.
2. Füllen Sie dieses Formular elektronisch aus. Die Formulare Daten werden elektronisch weiterverarbeitet, so dass nur **strukturell unveränderte digitale** Kopien im DOC-Format angenommen werden.
3. Vergeben Sie einen Dateinamen gemäß unten stehendem Beispiel; verwenden Sie Kleinschrift ohne Umlaute, Leer- oder Sonderzeichen (inkl. ß und Unterstrich):  
*icd-kurzbezeichnungdesinhalts-namedesverantwortlichen.doc*  
*kurzbezeichnungdesinhalts* sollte nicht länger als 25 Zeichen sein.  
*namedesverantwortlichen* sollte dem unter 1. (Feld 'Name' s.u.) genannten Namen entsprechen.  
**Beispiel: icd-diabetesmellitus-mustermann.doc**
4. Senden Sie Ihren Vorschlag/Ihre Vorschläge unter einem prägnanten Betreff als E-Mail-Anhang bis zum **28. Februar 2015** an **vorschlagsverfahren@dimdi.de**.
5. Der fristgerechte Eingang wird Ihnen per E-Mail bestätigt. Heben Sie diese **Eingangsbestätigung** bitte als Nachweis auf. Sollten Sie keine Eingangsbestätigung erhalten haben, wenden Sie sich umgehend an das Helpdesk Klassifikationen (0221 4724-524, [klassi@dimdi.de](mailto:klassi@dimdi.de))

### Hinweise zum Vorschlagsverfahren

Änderungsvorschläge sollen **primär durch die inhaltlich zuständigen Fachverbände** eingebracht werden. Dies dient der fachlichen Beurteilung und Bündelung der Vorschläge, erleichtert die Identifikation relevanter Vorschläge und trägt so zur Beschleunigung der Bearbeitung bei.

Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.

**Einzelpersonen** werden gebeten, ihre Vorschläge vorab mit allen für den Vorschlag relevanten Fachverbänden (Fachgesellschaften [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de), Verbände des Gesundheitswesens) abzustimmen. Für Vorschläge, die nicht mit den inhaltlich zuständigen Organisationen abgestimmt sind, muss das DIMDI diesen Abstimmungsprozess einleiten. Dabei besteht die Gefahr, dass die Abstimmung nicht mehr während des laufenden Vorschlagsverfahrens abgeschlossen und die Vorschläge nicht mehr fristgerecht bearbeitet werden können.

**Der Einsender stimmt zu, dass das DIMDI den eingereichten Vorschlag komplett oder in Teilen verwendet.** Dies schließt notwendige inhaltliche oder sprachliche Änderungen ein. Im Hinblick auf die unter Verwendung des Vorschlags entstandene Version der Klassifikation stimmt der Einsender außerdem deren Bearbeitung im Rahmen der Weiterentwicklung der ICD-10-GM zu.

### Erklärung zum Datenschutz und zur Veröffentlichung des Vorschlags

- Ich bin/Wir sind damit einverstanden, dass alle in diesem Formular gemachten Angaben zum Zweck der Antragsbearbeitung gespeichert, maschinell weiterverarbeitet und ggf. an Dritte weitergegeben werden.
- Ich bin/Wir sind mit der Veröffentlichung meines/unseres Vorschlags auf den Internetseiten des DIMDI einverstanden.

Bei Fragen zum Datenschutz wenden Sie sich bitte an den Datenschutzbeauftragten des DIMDI, den Sie unter [dsb@dimdi.de](mailto:dsb@dimdi.de) erreichen.

**Pflichtangaben sind mit einem \* markiert.**

### 1. Verantwortlich für den Inhalt des Vorschlags

Organisation *	Caritas Trägergesellschaft West gGmbH
Offizielles Kürzel der Organisation (sofern vorhanden) *	ctw
Internetadresse der Organisation (sofern vorhanden) *	www.ct-west.de
Anrede (inkl. Titel) *	Dr.
Name *	von Depka
Vorname *	Norbert
Straße *	Holzstraße 1
PLZ *	52349
Ort *	Düren
E-Mail *	ndepka@ct-west.de
Telefon *	02421 55599154

### 2. Ansprechpartner (wenn nicht mit 1. identisch)

Organisation \*  
Offizielles Kürzel der Organisation  
(sofern vorhanden) \*  
Internetadresse der Organisation  
(sofern vorhanden) \*  
Anrede (inkl. Titel) \*  
Name \*  
Vorname \*  
Straße \*  
PLZ \*  
Ort \*  
E-Mail \*  
Telefon \*

### 3. Mit welchen Fachverbänden ist Ihr Vorschlag abgestimmt? \* (siehe Hinweise am Anfang des Formulars)

Dem Antragsteller liegen schriftliche Erklärungen seitens der beteiligten Fachgesellschaften über die Unterstützung des Antrags vor.

### 4. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlags (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) \*

DNA Diagnostik des CYP2D6 & CYP2C19 Metabolisierungstyps für Antidepressiva

## 5. Art der vorgeschlagenen Änderung \*

- Redaktionell (z.B. Schreibfehlerkorrektur)
- Inhaltlich
  - Neuaufnahme von Schlüsselnummern
  - Differenzierung bestehender Schlüsselnummern
  - Änderungen von Klassentiteln bestehender Schlüsselnummern
  - Neuaufnahmen bzw. Änderungen von Inklusiva, Exklusiva und Hinweistexten
  - Zusammenfassung bestehender Schlüsselnummern
  - Streichung von Schlüsselnummern

## 6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags \*

(inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Inklusiva, Exklusiva, Texte und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

1-995 Molekulargenetische Bestimmung des Metabolisierungstypus von Antidepressiva im Zytochrom-P-450 System (CYP2C19, CYP2D6)

Mindestmerkmale:

Mit diesem Schlüssel ist der individuelle getestete genetische Metabolisierungsstatus folgender Antidepressiva zu kodieren:

- Metabolisierung von Amitriptylin (Trizyklikum), Clomipramin (Trizyklikum), Doxepin (Trizyklikum), Imipramin (Trizyklikum), Nortriptylin (Trizyklikum), Omipramol (Trizyklikum), Trimipramin (Trizyklikum), Maprotilin (Tetrazyklikum), Mirtazapin (Tetrazyklikum), Citalopram (SSRI), Escitalopram (SSRI), Fluoxetin (SSRI), Fluvoxamin (SSRI), Paroxetin (SSRI), Sertralin(SSRI) und Venlafaxin (SSNRI).
- Die Interpretation der Testergebnisse hinsichtlich Dosisanpassung und/oder Ausweichmedikation ist im Kode enthalten.

Zur molekulargenetischen Bestimmung des Metabolisierungstypus von Antidepressiva im Zytochrom-P-450 System (CYP2C19, CYP2D6) müssen mindestens die genetischen Variationen untersucht werden, die die Detektion folgender Allele ermöglichen:

CYP2D6 (Allele \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8, \*9, \*10, \*11, \*41 und \*XN) CYP2C19 (Allele \*2, \*3, \*4 und \*17).

## 7. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags \*

### a. Problembeschreibung

Die Major Depression ist die häufigste psychiatrische Erkrankung mit einer Lebenszeitprävalenz von 15% in der Allgemeinbevölkerung [1]. Die Behandlung mit Antidepressiva führt nur bei ca. 35% der Patienten zur Symptombesserung, wobei ein großer Teil der Patienten keine vollständige Remission erreicht [2,3]

Die Gründe für die hohe interindividuelle Variabilität des Ansprechens wurden in den letzten Jahren intensiver untersucht. Wichtige Faktoren, die Ansprechen und Nebenwirkungen beeinflussen, sind neben Alter, Geschlecht, Compliance und Komorbiditäten, vor allem genetische Faktoren.

Varianten in Genen, die entweder Zielstrukturen (Neurotransmitterrezeptoren) kodieren oder in Genen, die den Stoffwechsel von antidepressiv wirksamen Substanzen beeinflussen, wurden mit klinischem Ansprechen, Nebenwirkungen und Wirkstoffspiegel in Zusammenhang gebracht [4].

Die meisten Antidepressiva werden über das hepatisch lokalisierte Cytochrom P450-System (CYP) abgebaut, von dem die folgenden fünf Isoenzyme für den Abbau relevant sind: Cytochrom P450 1A3 (CYP1A2), CYP2C9/10, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A3/4. Insbesondere bei den Isoenzymen CYP2C19 und CYP2D6 kommen bei bis zu zehn Prozent der Bevölkerung genetisch bedingte Über- oder Unteraktivitäten vor, die dazu führen, dass trotz regelmäßiger Einnahme einer Standarddosis ein deutlich erniedrigter (Schnell- bzw. Ultraschnell-Metabolisierer) bzw. erhöhter (Langsam-Metabolisierer) Serumspiegel vorliegt.

Die Variationen im Erbgut beeinflussen somit die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten und die individuelle Ausstattung von Genen führt zwangsläufig bei jedem Menschen zu einer leicht veränderten Pharmakokinetik.

CYP2D6 ist in den Stoffwechsel von 80% aller Antipsychotika und Antidepressiva involviert [5]. Insbesondere für Trizyklika (z.B. Amitriptylin) und SSRI spielt CYP2D6 eine Hauptrolle [6,7,8,9].

CYP2C19 spielt eine geringere Rolle in der Verstoffwechslung etwa von Citalopram, Escitalopram, Amitriptylin und Sertralin [6].

Abhängig von der jeweiligen Allelkombination wird die Enzymaktivität von CYP2D6 und CYP2C19 klinisch in verschiedene Metabolisierertypen eingeteilt:

- Ultra-rapid Metabolizer (UM) mit >2 aktiven Allelen
- Extensive (= normale) Metabolizer (EM) mit 1-2 aktiven Allelen;
- Intermediate Metabolizer (IM) mit 1-2 reduziert aktiven Allelen;
- Poor Metabolizer (PM) ohne aktives Allel.

Die Prävalenz der Metabolizer-Typen variiert zwischen ethnischen Gruppen, z.B. PM 5–10% und UM 1–2% der Kaukasier.

Polymorphismen in CYP2D6 und CYP2C19 beeinflussen die Plasmaspiegel von Antidepressiva. Zum Zusammenhang von Metabolisiererstatus und dem klinischen Verlauf einer antidepressiven Therapie wurden vielfältige Studien durchgeführt. Einige diese Studien zeigen, dass eine Genotypisierung der Patienten vor der Therapie mit Antidepressiva zur Optimierung der Auswahl und Dosierung der geeigneten Medikamente beitragen kann.

Spricht ein Patient trotz ausreichend langer, regelmäßiger Einnahme einer Standarddosis (wiederholt) nicht an oder entwickelt (wiederholt) übermäßig stark ausgeprägte unerwünschte Wirkungen, sollte das Vorliegen einer Metabolisierungsbesonderheit in Betracht gezogen werden.

Ein Weg ist die Bestimmung eines Serumspiegels des Antidepressivums, die darüber Auskunft gibt, ob eine zur Dosis inadäquat hohe oder niedrige Serumkonzentration des Pharmakons vorliegt.

Mit der neuen Methode der DNA-Testung erhält der behandelnde Arzt die Möglichkeit bereits vor einer Verordnung, aus einer Vollblutprobe den genetischen Metabolisierertypus für die Isoenzyme CYP2C19 und CYP2D6 bestimmen zu lassen (Genotypisierung) und hat somit mit diesem Verfahren die Chance, bereits von Beginn an das wirksamste Antidepressivum und eine individuell angepasste Dosis zu verordnen.

Für die meisten Antidepressiva sind vorläufige Dosisempfehlungen veröffentlicht, die bei Ultraschnell-Metabolisierern bis zu 300 % und bei Langsam-Metabolisierern bis lediglich 20 % der Standarddosis betragen. Ferner bietet die Genotypisierung den Vorteil, dass sie wie die Blutgruppenbestimmung nur einmal im Leben durchgeführt werden muss.

Evidenzbewertung des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium zum Zusammenhang zwischen CYP2D6- und CYP2C19-Genotyp mit der Metabolisierung und dem

Ansprechen respektive der Verträglichkeit der trizyklischen Antidepressiva ,

Genetische CYP-Polymorphismen sind mitverantwortlich für den von Mensch zu Mensch variablen Erfolg einer Antidepressiva-Therapie. Sie können die Wirkstoff-Pharmakokinetik verändern, was entweder Unwirksamkeit (bei zu schnellem Abbau) oder Unverträglichkeit (bei verzögertem Abbau) nach sich zieht. Bislang muss der behandelnde Arzt ausprobieren, ob ein Patient auf ein Antidepressivum anspricht. Da die Wirkung erst mit Verzögerung eintritt, ist das mitunter ein langwieriger Prozess.

Neue DNA-diagnostische Techniken erlauben heute eine schnelle Diagnose von metabolischen Varianten.<sup>6</sup> Der neue DNA-Test STADA Diagnostik Antidepressiva analysiert den Patienten-Genotyp für CYP2D6 und CYP2C19. Das Ergebnis zeigt den Metabolisierungstyp auf und gibt dahin gehend Aufschluss über die individuell passenden Antidepressiva und deren Dosierung.

Für 16 derzeit oft verordnete Antidepressiva aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen liefert dieser CYP-Genetest die Basis für eine individuelle Therapiefindung. Berücksichtigt werden folgende Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI), Trizyklika (TZA) und Tetrazyklika:

Amitriptylin (TZA), Citalopram (SSRI), Clomipramin (TZA), Doxepin (TZA), Escitalopram (SSRI), Fluoxetin (SSRI), Fluvoxamin (SSRI), Imipramin (TZA), Maprotilin (Tetrazyklikum), Mirtazapin (Tetrazyklikum), Nortriptylin (TZA), Opipramol (TZA), Paroxetin (SSRI), Sertralin (SSRI), Trimipramin (TZA), Venlafaxin (SSNRI)

Genest ermöglicht individualisierte Therapie: Mithilfe des Gentests lässt sich die Frage, ob ein Antidepressivum von der Leber beschleunigt oder verzögert abgebaut wird, beantworten. Jeder Patient erhält sein individuelles Stoffwechsellenzym-Profil. Der Arzt erhält eine detaillierte Aussage, welches Antidepressivum bei dem Patienten in welcher Dosis optimal wirken kann und gleichzeitig das geringste Nebenwirkungsrisiko hat.

Durch eine Genotypisierung im Vorfeld einer Antidepressiva-Therapie ist es möglich, dem Patienten eine individuelle Therapieempfehlung auszusprechen hinsichtlich der Art des Antidepressivums und der Dosierung.

- 
1. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N, Karam AN, Kaur J, Kostyuchenko S, Lépine JP, Levinson D, Matschinger H, Mora ME, Browne MO, Posada-Villa J, Viana MC, Williams DR, Kessler RC. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011 Jul 26;9:90.
  2. Adli M, Bauer M, Rush AJ. Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. *Biol Psychiatry.* 2006 Jun 1;59(11):1029-38.
  3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry.* 2006 Nov;163(11):1905-17.
  4. Gvozdic K, Brandl EJ, Taylor DL, Müller DJ. Genetics and personalized medicine in antidepressant treatment. *Curr Pharm Des.* 2012;18(36):5853-78..
  5. Tiwari AK, Souza RP, Müller DJ. Pharmacogenetics of anxiolytic drugs. *J Neural Transm.* 2009 Jun;116(6):667-77.
  6. Brandl EJ, Tiwari AK, Zhou X, Deluce J, Kennedy JL, Müller DJ, Richter MA. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J.* 2014 Apr;14(2):176-81.
  7. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RH, Schalekamp T, Touw DJ, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VH, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 May;89(5):662-73.
  8. Mrazek DA. *Psychiatric Pharmacogenomics.* Oxford University Press 2010.
  9. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem.* 2008 Nov;392(6):1093-

108.

**b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant?**

Wie oben bereits dargestellt kommen bei bis zu zehn Prozent der Bevölkerung genetisch bedingte Über- oder Unteraktivitäten der CYP450-Enzyme vor, die dazu führen, dass trotz regelmäßiger Einnahme einer Standarddosis ein deutlich erniedrigter bzw. erhöhter Serumspiegel vorliegt.

Dies erschwert die Auswahl der geeigneten Therapie, führt zu Therapieversagen bzw. zum Auftreten von unerwünschten Wirkungen trotz adäquater Dosierung nach Vorgabe. In diesem Zusammenhang sinkt die Compliance des Patienten, dagegen steigt die Häufigkeit der Arztkontakte ggf. auch die Anzahl der notwendigen stationären Aufenthalte zur Neueinstellung oder Umstellung des Patienten.

Die Genotypisierung hat den Vorteil, dass sie nur einmal im Leben durchgeführt werden muss. Mit der Methode der DNA-Testung erhält der behandelnde Arzt die Möglichkeit bereits vor einer Beginn einer Therapie das wirksamste Antidepressivum und eine individuell angepasste Dosis zu verordnen.

Bisher muss der behandelnde Arzt ausprobieren, ob ein Patient auf ein Antidepressivum anspricht, dies ist insbesondere wegen der Wirkungsverzögerung mitunter ein langwieriger Prozess, der ggf. auch mit Alternativpräparaten erneut durchlaufen werden muss.

In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Genotypisierung der Patienten vor der Therapie mit Antidepressiva zur Optimierung der Auswahl und Dosierung der geeigneten Medikamente beitragen kann. Somit ist eine Möglichkeit gegeben, die oben genannten Probleme die zu einer Kostensteigerung im Behandlungsverlauf führen mittels einer Genotypisierung zu minimieren.

Insbesondere unter dem Aspekt der weiter steigenden Fallzahlen in dieser Behandlungsgruppe werden hier in Zukunft erhebliche Einsparpotentiale mobilisiert.

**c. Verbreitung des Verfahrens**

- |  |                                    |   |
|--|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Standard      | <input type="checkbox"/> Etabliert | <input checked="" type="checkbox"/> In der Evaluation |
| <input type="checkbox"/> Experimentell | <input type="checkbox"/> Unbekannt |   |

**d. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens**

Die DNA-Analyse inklusive Empfehlungen kostet ca. 211 €.

**e. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt**

Depressionen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. In Deutschland erkranken 20% der Bevölkerung einmal im Leben an einer Depression. Derzeit leiden ca. neun Millionen Deutsche an einer behandlungsbedürftigen Depression, unter ihnen sind mindestens 15 % schwer krank [10].

In der Hausärztlichen und der Fachärztlichen Versorgung werden jährlich ca. 300.000 Antidepressiva-Therapien neu begonnen [11]

---

10. <https://depression.faktencheck-gesundheit.de/detailansicht/artikel/schwere-depressionen-grosse-versorgungsdefizite-in-deutschland/>

11. <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/321034/umfrage/patienten-mit-neubegonnener-antidepressiva-therapien-nach-behandlergruppe/>

**f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern)**

Die DNA-Analyse inklusive Empfehlungen kostet ca. 211 €.

Die DNA-Tests sind im Vergleich mit dem zu verabreichenden Medikament als kostenintensiv anzusehen sind. In dieser Konstellation würde es durch die Tests zu Mehrkosten für das Krankenhaus kommen, welche über die Vergütung über die DRG-Fallpauschale nicht gedeckt ist.

Die Untersuchung zur Bestimmung des Blutserumspiegels eines Antidepressivums mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie wird je Untersuchung nach der GOÄ A 4204 vergütet. Der Punktwert beträgt 360. Der einfache Gebührensatz (errechnet sich aus Punkte x 0,0582873 €) beträgt 20,98 €. Diese Laborleistungen können mit dem 1,15-fachen des einfachen Gebührensatzes berechnet werden, entsprechend betragen die Kosten 24,13€.

Vergleichbare Kosten können nach DKG NT 2001 durch Kliniklabore abgerechnet werden.

**g. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant?** (Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.)

Es besteht keine direkte Relevanz in Bezug auf die externe Qualitätssicherung

**8. Sonstiges**

(z.B. Kommentare, Anregungen)