

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

Bekanntmachung [1188 A] des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien)

Vom 24. März 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 24. März 2003 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinien in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 15. November 2002 (BAnz. S. 25 785), wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen:

Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien
Oseltamivir
(z. B. Tamiflu®)

Indikation

Oseltamivir wurde am 20. Juni 2002 durch die europäische Zulassungsbehörde für folgende Anwendungsgebiete zugelassen:

Therapie der Influenza bei Kindern ab einem Jahr und Erwachsenen mit influenzatypischen Symptomen, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung auftritt. Die Wirksamkeit konnte nur nachgewiesen werden, wenn die Behandlung innerhalb von zwei Tagen nach erstmaligem Auftreten der Symptome begonnen wurde.

Prophylaxe der Influenza

- Postexpositions-Prophylaxe bei Jugendlichen ab 13 Jahren und Erwachsenen nach Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung auftritt.
- Die angemessene Anwendung von Oseltamivir zur Prophylaxe einer Influenza sollte von Fall zu Fall auf Basis der Umstände und der Population, welche einen Schutz benötigen, beurteilt werden. Sie kann nur in Ausnahmesituationen wie zum Beispiel in Fällen einer Diskrepanz zwischen den zirkulierenden und den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen und einer pandemischen Situation als saisonale Prophylaxe bei Jugendlichen und Erwachsenen erwogen werden.

Oseltamivir ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.

Die Behandlung erfolgt bei Erwachsenen mit 2 × täglich 75 mg Oseltamivir über fünf Tage. Bei Kindern liegt die empfohlene Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht zwischen 30 und 75 mg 2 × täglich.

Zur Postexpositionsprophylaxe wird Oseltamivir 75 mg 1 × täglich über mindestens sieben Tage und zur Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung mit 75 mg Oseltamivir 1 × täglich über einen Zeitraum bis zu sechs Wochen dosiert.

Oseltamivir wird als Hartkapsel à 75 mg sowie als Pulver à 30 mg zur Herstellung einer Suspension mit der Konzentration von 12 mg/ml angeboten.

Wirkungen

Oseltamivir ist ein pro-drug und wird nach oraler Einnahme rasch im Magen-Darm-Trakt resorbiert und überwiegend durch hepatische Esterasen in den aktiven Metaboliten Oseltamivircarboxylat umgewandelt. Dieser hemmt selektiv die Neuraminidasen von Influenzaviren. Neuraminidasen sind Glykoproteine, die auf der Oberfläche des Virions lokalisiert sind. Die enzymatische Aktivität der viralen Neuraminidasen ist entscheidend für die Freisetzung von neu gebildeten Viruspartikeln aus infizierten Zellen und damit für die weitere Verbreitung infektiöser Viren im Körper.

Die Elimination erfolgt zu über 90% über den Urin.

Wirksamkeit

Zum Beleg der Wirksamkeit sind vier wesentliche Studien zur Therapie und drei zur Prophylaxe durchgeführt worden. Die beiden Studien mit negativen Resultaten (bei Patienten mit chronischen kardialen und respiratorischen Erkrankungen sowie bei Kindern mit Asthma) zur Therapie sind zurzeit nicht publiziert.

Therapiestudien

Einschlusskriterien der klinischen Studien bei Erwachsenen waren Fieber über 37,8°C, mindestens ein respiratorisches Symptom wie Husten, Schnupfen oder Halsschmerzen und mindestens ein systemisches Symptom wie Müdigkeit, Schüttelfrost/Schwitzen, Myalgie oder Kopfschmerzen. Bei Kindern war Einschlusskriterium ebenfalls Fieber $\geq 37,8^\circ\text{C}$ und entweder Husten oder Schnupfen. Primäre Wirksamkeitsvariable war die mittlere Zeit bis zur Symptombefreiheit über mindestens 24 Stunden.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren verkürzt die Behandlung mit Oseltamivir 75 mg 2 × täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen die mediane Erkrankungsdauer um ungefähr einen Tag von 5,2 Tage auf 4,2 Tage, bei ansonsten gesunden Kindern um 1,5 Tage.

Die mediane Erkrankungsdauer wurde bei älteren Patienten (> 65 Jahre) und bei Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen nicht signifikant verkürzt. Auch bei asthmatischen Kindern wurde die mediane Dauer der Erkrankung nicht signifikant verkürzt.

Spezielle Studien zur Beurteilung der Verringerung des Risikos von Komplikationen der Influenza wurden nicht durchgeführt.

Die Wirksamkeit wurde im Wesentlichen belegt bei Patienten mit Influenza-A-Virus. Influenza B trat über alle Studien hinweg lediglich in 11% der nachgewiesenen Grippefällen auf. Bei einer Analyse aller erwachsenen Patienten zeigte sich eine nicht signifikante Verkürzung der Erkrankung um 16 Stunden. Die größte Häufigkeit der Influenza B von 33% wurde in einer einzigen Studie mit Kindern gefunden. Auch hier war die Zeit bis zu einer Symptombefreiheit nicht statistisch signifikant verkürzt, sodass insgesamt der Effekt von Oseltamivir gegen Influenza B allenfalls als moderat bezeichnet werden kann.

Prophylaxestudien

In den Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Oseltamivir bei der Prophylaxe wurde die primäre Zielvariable klinische und laborbestätigte Influenza durch den Virusnachweis beziehungsweise mindestens vierfachen Anstieg des Antikörpertiters sowie gleichzeitigem Vorliegen der auch bei der Behandlung auftretenden klinischen Symptomatik definiert, jedoch war die Körpertemperatur mit $\geq 37,2^\circ\text{C}$ niedriger angesetzt.

Zur Postexpositionsprophylaxe müssen sieben Tage lang 16 Patienten mit 75 mg 1 × täglich behandelt werden, um eine Influenzaerkrankung zu verhindern. Zur allgemeinen Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung müssen sechs Wochen lang 28 Patienten mit 75 mg 1 × täglich behandelt werden, um einen Grippefall zu vermeiden. Um das Gleiche bei älteren Einwohnern in Pflegeheimen zu erreichen, liegt die Zahl der zu behandelnden Patienten bei 25.

Eine Prophylaxe ist ohne verlässliche epidemiologische Daten nicht sinnvoll. Insgesamt ist die Anzahl der Patienten, die zur Prophylaxe behandelt werden müssen, um einen Therapieerfolg zu erzielen, hoch.

Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Als Gegenanzeige gilt die Überempfindlichkeit gegen Oseltamivir oder andere Bestandteile des Arzneimittels. Bezüglich Schwangerschaft und Stillzeit gelten besondere Vorsichtsmaßnahmen.

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Oseltamivir zur Therapie ist bei Kindern unter einem Jahr noch nicht gesichert, das Gleiche gilt für die Prophylaxe der Influenza bei Kindern unter 12 Jahren.

Eine Dosisanpassung ist sowohl bei der Prophylaxe als auch bei der Therapie bei einer Kreatininclearance zwischen > 10 bis ≤ 30 ml/Minute notwendig. Bei einer Kreatininclearance ≤ 10 ml/Minute beziehungsweise Dialysepflichtigkeit wird die Therapie nicht empfohlen.

Ogleich bedeutsame Wechselwirkungen um die renale tubuläre Sekretion mit anderen Arzneimitteln nicht beobachtet wurden, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Substanzen mit geringer therapeutischer Breite, zum Beispiel Chlorpropamid, Methotrexat, Phenylbutazon, Vorsicht geboten.

Die Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde bisher nicht ausreichend untersucht.

Die häufigsten Nebenwirkungen betreffen Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Todesfälle wurden bei den bisherigen Untersuchungen nicht beobachtet.

Bisher gibt es keine ausreichenden Daten, um das Risiko von Oseltamivir-Resistenzen bei klinischen Anwendungen zu beurteilen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Oseltamivir ist nur gegen Erkrankungen, die durch Influenzaviren verursacht werden, wirksam. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Oseltamivir bei durch andere Erreger als Influenzaviren hervorgerufenen Krankheiten wirksam ist. Die Wirksamkeit von Oseltamivir ist bei einer Behandlung 40 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome nicht belegt.

Wegen der unspezifischen Symptomatik der Influenza ist es schwierig, sie von anderen respiratorischen Erkrankungen sicher zu unterscheiden. Aufgrund des klinischen Bildes wurde in den Studien die Diagnose in 60 bis 70% der Fälle korrekt gestellt. Dies ist ein Szenario, welches mit der Anwendung in der Routine nicht vergleichbar ist. So ist davon auszugehen, dass in der Routinepraxis die Diagnose weitaus seltener sichergestellt wird, am schwierigsten ist die Diagnosestellung während der frühen und späten Phase von Influenzaepidemien. Informationen zur Influenza sind zum Beispiel beim Robert Koch-Institut im Internet unter www.rki.de abrufbar.

In den meisten Fällen ist die Influenza eine selbstlimitierende Erkrankung. Insofern sind unterstützende und symptomatische Therapien ausreichend. Bis heute ist nicht belegt, dass Oseltamivir die Komplikationen der Influenza, beziehungsweise Krankenhausbehandlungsbedürftigkeit, mindern oder den Tod verhindern kann. Anders als die Impfung ist die Wirksamkeit von Oseltamivir in Hochrisikogruppen noch nicht ausreichend gesichert und auch ein Nutzen bei asthmatischen Kindern bisher nicht überzeugend gelungen. Das Gleiche gilt für immunsupprimierte Patienten.

Der Einsatz von Oseltamivir ersetzt nicht die Impfung und ist in der Regel nicht wirtschaftlich. Er ist lediglich angezeigt, wenn eine Impfung nicht möglich oder nicht effektiv ist, wie zum Beispiel bei einer rasch auftretenden Pandemie beziehungsweise einem Antigendrift. Insofern sind Neuramidasehemmer wie Oseltamivir auf der Basis des bisher verfügbaren Wissens nicht von wesentlicher Bedeutung bei einer typischen Influenzasaison.

Kreuzresistenz wurde mit Zanamivir-resistenten Influenzmutanten und Oseltamivir-resistenten Influenzmutanten in vitro beobachtet. Zurzeit liegen noch keine hinreichenden Informationen vor, um das Risiko der Entstehung einer Oseltamivir-Resistenz und Kreuzresistenz in der klinischen Praxis zu beurteilen. Bisher ist die Sicherheit und Wirksamkeit bei wiederholten Behandlungen nicht etabliert.

Kosten

Zur Behandlung der Influenza ist neben Oseltamivir als weiterer Neuramidaseinhibitor Zanamivir zugelassen. Amantadin ist für die gleiche Indikation im Markt und wirkt über die Hemmung des Matrix-(M2-)Ionenkanalproteins. Die Wirksamkeit von Amantadin und Zanamivir in der Behandlung der Influenza ist ebenfalls als mäßig einzustufen: Die Dauer der Symptomatik wird um ein bis zwei Tage verkürzt. Auch hier muss die Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der Symptome begonnen werden. Direkt vergleichende Studien fehlen.

Tabelle 1: Zugelassene Behandlungsoptionen der Influenza

	Oseltamivir	Zanamivir	Amantadin
Zulassung	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr
Wirkmechanismus	Neuraminidaseinhibitor	Neuraminidaseinhibitor	Blockiert die virale M2-Proteinaktivität
Hemmung von Influenzavirus	A & B	A & B	Nur A
Dosierung	75 mg über 5 Tage 2 x täglich (variiert in Abhängigkeit von Körpergewicht und Nierenfunktion)	10 mg über 5 Tage 2 x täglich	100 mg oder 10 ml über 5 Tage 2 x täglich (variiert in Abhängigkeit von Körpergewicht und Nierenfunktion)
Applikationsweg	oral (Kapseln oder Suspension)	inhalativ	oral (Kapsel oder Sirup)
Wichtige Nebenwirkungen	gastrointestinale Symptome	keine arzneimittelbezogenen — Bronchospasmus bei Patienten mit COPD bei der Inhalation	ZNS & gastrointestinale Symptome
Virale Resistenz	möglich	möglich	dokumentierte, sich rasch entwickelnde Resistenz
Kosten pro Behandlungsfall in €	34,70	29,74	Tabl.: 7,15—13,10 Saft: 13,15—26,30

Tabelle 2: Zugelassene Prophylaxeoptionen der Influenza

Arzneimittel	Kosten in € pro Patient
Impfstoffe	10,31—14,13
Oseltamivir 75 mg/Tag bis zu 6 Wochen	173,50 bei 6-wöchiger Anwendung

Köln, den 24. März 2003

Bundesausschuss
der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g