

## Arzneimittel-Richtlinien

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2001 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien/AMR) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 3. August 1998 (BAnz. S. 14 491), Anlage 4 zuletzt geändert am 11. Dezember 2000 (BAnz 2001, S. 7478 u. S. ...) wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen:

### Therapiehinweis nach Ziffer 14 Arzneimittel-Richtlinien

#### Thiazolidindione („Glitazone“)

(z.B. Pioglitazon (Actos®) und Rosiglitazon (Avandia®))

#### ☒ Indikation

Rosiglitazon (Avandia®) und Pioglitazon (Actos®) erhielten im Juli bzw. Oktober 2000 die europäische Zulassung und sind seit 19.07.2000 bzw. 01.11.2000 in Deutschland im Handel. Sie sind zugelassen zur oralen Kombinationsbehandlung des Typ 2 Diabetes mellitus bei Patienten, deren Blutzuckerkontrolle trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin oder Sulfonylharnstoffen ungenügend ist:

- in Kombination mit Metformin nur bei übergewichtigen Patienten
- in Kombination mit Sulfonylharnstoffen nur bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist (z. B. bei eingeschränkter Nierenfunktion).

Glitazone sind zur Monotherapie nicht zugelassen; die Kombinationstherapie mit Insulin ist kontraindiziert. Über Dreifachkombinationen mit anderen oralen Antidiabetika liegen keine Erfahrungen vor.

#### ☒ Wirkungen

Thiazolidindione („Glitazone“) aktivieren den nukleären PPAR $\gamma$  (peroxisomal proliferator-activated receptor gamma), der überwiegend im Fettgewebe exprimiert wird. Die Insulinwirkung wird verbessert, indem die Transkription von Genen der Adipozyten-Differenzierung sowie des Lipid- und Glukose-Metabolismus gesteigert wird. Die Insulin-Resistenz wird reduziert. Die Blut-Glukose-Konzentrationen gehen – zusammen mit der Konzentration zirkulierenden Insulins – zurück.

#### ☒ Wirksamkeit

In klinischen Studien reduzierte die Kombination von Thiazolidindionen mit Metformin bzw. Sulfonylharnstoff-Derivaten die Glukose-Konzentration. Auch bei unbefriedigender

Stoffwechseleinstellung mit Sulfonylharnstoffen, Metformin, Insulin oder einer Kombination dieser Wirkstoffe kann die zusätzliche Gabe von Thiazolidindionen zu einer Reduktion von Serumkonzentrationen von Glukose, Insulin und HbA<sub>1C</sub> führen. Etwa ein Viertel der Patienten spricht nicht durch Senkung der Blut-Glukose-Konzentration auf diese neuen Arzneimittel an. Diese „Non-Responder“ haben vorrangig eine verminderte sekretorische Kapazität des Pankreas.

Die Wirkung von Thiazolidindionen auf den Lipidstoffwechsel ist ausgeprägt. Da sie die Lipolyse von Triglyceriden in very-low-density-Lipoproteinen (VLDL) steigern, reduzieren sie die Triglycerid- und erhöhen die HDL-Cholesterin-Spiegel. Die Kombination der beschriebenen Effekte auf das kardiovaskuläre Risiko kann beim gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse nicht vorhergesagt werden. Ergebnisse von Langzeitstudien mit Thiazolidindionen zu Metabolismus und Atherosklerose stehen aus.

#### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Über die Sicherheit der Thiazolidindion-Medikation wird erst eine Langzeitanwendung Aufschluss geben.

Troglitazon (Rezulin®) wurde in den U.S.A. im März 2000 vom Markt genommen, nachdem Leberfunktionsstörungen bei etwa 2 % der mit Troglitazon behandelten Patienten beobachtet und der amerikanischen Zulassungsbehörde 61 Todesfälle und 7 Lebertransplantationen im Zusammenhang mit Troglitazon berichtet wurden, in Großbritannien war es 1997 nach nur wenigen Wochen zurückgezogen worden. Zu Rosiglitazon und Pioglitazon liegen - auch aus Deutschland - Einzelbeobachtungen über schwere Leberschäden bzw. hepatozelluläre Dysfunktion vor. Ein Monitoring der Leberfunktion ist erforderlich. Derzeit wird dazu geraten, die Therapie bei Patienten mit erhöhten Serumaktivitäten der Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase = Glutamat-Pyruvat-Transaminase >2,5-Faches der oberen Normgrenze) oder bei jedem anderen Anzeichen einer Lebererkrankung nicht zu beginnen.

Wegen der häufigen Gewichtszunahme (ca. 4 bis 6% im ersten Jahr) bedarf das Körpergewicht der Kontrolle. Als Ursache ist unter Sicherheitsaspekten die Flüssigkeitsretention wichtiger als die Zunahme des Fettgewebes. Eine Herzinsuffizienz kann durch Thiazolidindione ausgelöst bzw. eine bestehende Herzinsuffizienz verschlechtert werden. Thiazolidindione sind daher bei allen Graden der Herzinsuffizienz kontraindiziert. Eine erhöhte Inzidenz von Herzinsuffizienz wurde im Rahmen klinischer Studien, bei denen Rosiglitazon in Kombination mit Insulin verwendet wurde, beobachtet. Die Kombination von Rosiglitazon mit Insulin ist deshalb kontraindiziert. Mit einem weiterhin erhöhten Risiko der Flüssigkeitsretention mit Ödembildung ist bei gleichzeitiger Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAR) zu rechnen, deshalb müssen Patienten engmaschig kontrolliert werden.

Die Hämoglobinkonzentration im Blut kann unter der Therapie mit Thiazolidindionen abnehmen, am ehesten als Folge der Flüssigkeitsretention.

Weitere Interaktionen der Thiazolidindione mit anderen Arzneistoffen sind nicht hinreichend untersucht.

#### **☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Entsprechend der Zulassung und im Hinblick auf die Nebenwirkungen kommt Thiazolidindionen derzeit nur ein limitierter Einsatzbereich zu; es handelt sich um eine Untergruppe von Diabetespatienten, für die das therapeutische Potential von Metformin bzw. Sulfonylharnstoffen ausgeschöpft ist und die keiner Insulinbehandlung bedürfen.

Die langfristigen Vorteile einer Therapie mit Thiazolidindionen wurden nicht nachgewiesen. Das gilt insbesondere für die bei Diabetes relevanten Endpunkte Mikro-/Makroangiopathie oder kardiovaskuläre bzw. Gesamt-Mortalität.

Voraussetzungen für den wirtschaftlichen Einsatz einer medikamentösen Therapie ist die konsequente Einhaltung einer entsprechenden Diät (vgl. auch Arzneimittel-Richtlinie Ziffer 18 in Verbindung mit 6 und 10 der Richtlinie).

**☒ Kosten**

Eine Therapie mit Rosiglitazon wird üblicherweise mit 4 mg/Tag eingeleitet. In Kombination mit Metformin kann die Dosis nach 8 Wochen auf 8 mg Rosiglitazon/Tag – sofern erforderlich - erhöht werden. Bei Kombination mit Sulfonylharnstoffen liegen keine Erfahrungen mit höheren Tagesdosen als 4 mg Rosiglitazon vor. Pioglitazon in Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen kann in einer Dosis von 15 mg oder 30 mg einmal täglich angewendet werden.

Wirkstoffe	Dosierung	Jahrestherapie- kosten d. Monotherapie	Jahrestherapiekosten d. Kombinationstherapie mit	
			Metformin	Sulfonylharnstoffen
Rosiglitazon	4 mg/Tag	1140,- DM	1472,- DM	1333,- DM
	8 mg/Tag	1744,- DM	2076,- DM	2269,- DM
Pioglitazon	15 mg/Tag	1140,- DM	1472,- DM	1333,- DM
	30 mg/Tag	1745,- DM	2077,- DM	2270,- DM

Zusätzlich sind Arzneykosten für Metformin bzw. Sulfonylharnstoffe zu berücksichtigen sowie die indirekten Behandlungskosten durch das empfohlene Monitoring der Leberfunktion.

## Therapiehinweis nach Ziffer 14 Arzneimittel-Richtlinien

### Azathioprin zur Behandlung der Multiplen Sklerose

(Imurek®)

#### ☒ Indikation

Azathioprin-haltige Arzneimittel sind für den Einsatz zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen und zur Behandlung verschiedener Autoimmunkrankheiten zugelassen, wobei seit September 2000 auch die Multiple Sklerose (MS) zu den zugelassenen Anwendungsgebieten von Imurek® zählt.

#### ☒ Wirkungen

Azathioprin ist ein Purinanalogon, welches im Organismus zu 6-Mercaptopurin (6-MP) und Methylnitroimidazol verstoffwechselt wird. Beide Metaboliten sollen immunsuppressiv wirken. Aus 6-MP entstehen Mercaptonukleotide. Durch Konkurrenz mit DNS-Bausteinen hemmen sie Lymphozyten-Differenzierung und -Aktivierung. Es zeigt sich v.a. ein Effekt auf CD8+ T-Zellen, NK-Zellen und B-Lymphozyten. Blutuntersuchungen erbrachten einen Abfall der TNF- $\alpha$ -Konzentrationen und einen Anstieg der "suppressor-inducer"-Lymphozyten. Die hieraus resultierende immunsuppressive Wirkung beruht höchst wahrscheinlich auf einer Dämpfung von zellvermittelten Hypersensitivitätsreaktionen und Antikörperproduktion; diese Wirkung tritt jedoch erst frühestens nach 2 - 5 Monaten ein.

#### ☒ Wirksamkeit

In einer Metaanalyse wurden 7 Einzel- und Doppelblindstudien zur Wirksamkeit des Azathioprin bei Multipler Sklerose erfasst und insgesamt 793 Krankheitsfälle ausgewertet. Die Patienten waren mindestens 1 (n = 719), 2 (n = 563) bzw. 3 Jahre (n = 459) mit Azathioprin oder Placebo behandelt worden. Alle Verlaufsformen der MS waren vertreten. Bewertet wurden 1. die v.a. in der Kurtzke Disability Status Scale (DSS) gemessene Verschlechterung, 2. die Reduktion der Schubzahl verglichen mit der erwarteten Schubrate. Es kam nach 2- bzw. 3jähriger Behandlung zu einer noch nicht signifikanten Reduktion der Krankheitsprogression ( $p < 0,06$  bzw.  $p < 0,09$ ). Die Schubrate wurde auf Signifikanzniveau reduziert, wobei die ermittelten Zahlen einer Reduktion der Schubrate von etwa 30 - 40 % entsprachen (nach 1 Jahr:  $p < 0,01$ , nach 2 Jahren:  $p < 0,001$ , nach 3 Jahren:  $p < 0,01$ ). Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Doppelblindstudie im wesentlichen bestätigt. Eine retrospektive - und damit weniger aussagekräftige - MRT-Studie zeigte eine 39%ige Reduktion der Zahl zerebraler Entzündungsherde nach Azathioprin verglichen mit einer unbehandelten Kontrollgruppe.

#### ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Unerwünschte Wirkungen von Azathioprin sind allgemeines Krankheitsgefühl, gastrointestinale Funktionsstörungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Leibschmerzen, seltener Anstieg der Leberwerte), Pankreatitis, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag, Gelenkschmerzen, Blutdruckabfälle. Sie treten meistens schon frühzeitig nach Behandlungsbeginn auf und machen oft einen Therapieabbruch erforderlich. Später werden knochenmarksuppressive Effekte - Leukopenie, seltener Thrombozytopenie oder Anämie - erkennbar. Sie entwickeln sich insbesondere, wenn gleichzeitig Allopurinol gegeben wird. In solchen Fällen ist also eine Dosisreduktion erforderlich. Als weitere unerwünschte Wirkungen sind erhöhtes Infektionsrisiko, seltene interstitielle Pneumonien und Alopezie bekannt.

Folgende Sicherheitsmaßnahmen werden gefordert: 1. Ausschluss von Schwangerschaft und Stillzeit bei Beginn der Azathioprintherapie; während der Therapie soll eine sichere Antikonception gewährleistet sein. 2. Regelmäßige Kontrolle von Differential-Blutbild und Leberwerten, die zunächst wöchentlich, später nur noch monatlich erfolgen sollen. 3. Therapieeinstellung auf eine Zielgröße der Leukozytenzahlen (600 - 1200 Lymphozyten pro  $\text{mm}^3$  bzw. Leukozyten  $< 3500/\text{mm}^3$ ). 4. Bei Leukozytenwerten unter  $3500/\text{mm}^3$  ist eine 50%ige Dosisreduktion erforderlich, Werte unter  $3000/\text{mm}^3$  machen eine Therapiepause bis zum Anstieg über  $4000/\text{mm}^3$  erforderlich.

Als Spätfolge der Azathioprintherapie ist ein leicht erhöhtes Malignomrisiko zu beachten. Eine Fall-Kontroll-Studie über das Krebsrisiko bei MS-Patienten, die mit Azathioprin über 5 - 10 Jahre behandelt worden waren, erbrachte ein Risikoerhöhung bei Applikationsdauer unter 5 Jahren auf 1,3, zwischen 5 und 10 Jahren auf 2,0 und über 10 Jahren auf 4,4. Auf der Basis dieser Ergebnisse wird das Krebsrisiko für MS-Patienten während der ersten Behandlungsjahre für unbedeutend eingeschätzt; erst nach über 10jähriger kontinuierlicher Azathiopringabe in therapieüblichen Dosen könnte sich ein erhöhtes Krebsrisiko ergeben.

#### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

In einer vergleichenden Darstellung wurde gezeigt, dass für das Kriterium „Verminderung der Schubzahl“ durch Azathioprin vergleichbare Ergebnisse erreicht werden können wie durch neuere Therapieprinzipien, zu denen Interferon-beta und Glatirameracetat gehören. Eine signifikante Verlangsamung der Krankheitsprogression ist für Azathioprin nicht belegt. Für i.v. Immunglobulin liegt eine Zulassung zur Behandlung der MS nicht vor.

Die Gabe von Azathioprin bei Multipler Sklerose ist vielfach sinnvoll. Die Zielgruppe sind Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose, wenn eine immunprophylaktische Therapie angezeigt ist und eine Therapie mit Beta-Interferon nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Der Vorteil einer oralen Anwendung ist gegeben. Die Startdosis besteht aus 2,5 mg/kg KG, gegeben in 2 oder 3 Einzeldosen. Die weitere Therapiesteuerung erfolgt nach Verträglichkeit und insbesondere den o.a. hämatologischen Kriterien. Der Nutzen einer Kombinationstherapie von Azathioprin mit Interferon-beta-1 ist nicht belegt und Gegenstand der klinischen Forschung.

#### ☒ Kosten

Der Kostenvergleich zwischen Azathioprin und Interferon-beta erbringt in etwa um den Faktor 10 günstigere Jahrestherapiekosten für Azathioprin.

Glatirameracetat ist in Deutschland zur Zeit noch nicht zugelassen, hat aber kürzlich im dezentralen EU-Verfahren die Zulassung für Großbritannien erhalten und kann im Rahmen des § 73 AMG im Einzelfall durch jede öffentliche Apotheke bezogen werden.

Interferon $\beta$ 1-a	Avonex®	6 Mio I.E. i.m.	28.956 DM/Jahr
------------------------	---------	-----------------	----------------

		1x/Woche	
Interferon $\beta$ 1-a	Rebif®	6 Mio I.E.s.c. 3x/Woche	31.699 DM/Jahr
Interferon $\beta$ 1-b	Betaferon®	9,6 Mio I.E.s.c. jeden 2. Tag	28.933 DM/Jahr
Glatirameracetat	Copaxone®	20 mg/d s.c.	z. Z. ca. 22.400 DM/Jahr.*
Azathioprin	(Imurek®)	2 – 3 mg/kg KG/d p.o.	2,5 mg, bei 70 kg KG: 3168 DM/Jahr**

\* Der Preis für Deutschland nach Markteinführung ist noch offen (evtl. zuzüglich Beschaffungskosten für den Import).

\*\* Anfallende Laborkosten sind hierbei nicht berücksichtigt.

Stand: 13. Februar 2001

Berlin, den 3. Mai 2001

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende

Jung