

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV:

Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen
(zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)

Vom 06. April 2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Unterlagen nach § 92 Abs. 3a Satz 3 SGB V	5
5.	Bewertungsverfahren	6
5.1	Bewertungsgrundlage	6
5.2	Bewertungsentscheidung	13

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In den Sitzungen am 20. September 2007 und 11. Oktober 2007 hat der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Erstellung eines Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie beraten. Der Unterausschuss kam zu dem Ergebnis, dass eine Beauftragung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) zur Erstellung eines Gutachtens als Grundlage für die Erstellung eines Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie erfolgen soll. Die AKdÄ erhielt mit Schreiben vom 25. Oktober 2007 den entsprechenden Auftrag.

In den Sitzungen des Unterausschusses Arzneimittel am 06. Oktober 2009 und 11. März 2010 informierte der Gutachter der AKdÄ die Mitglieder des Unterausschusses über den Stand des Gutachtens zur Erstellung eines Therapiehinweises. In einem fachlichen Diskurs wurden von den Sitzungsteilnehmern Fragen gestellt, sowie Anmerkungen zu Textabschnitten gegeben.

Die AkdÄ übermittelte der Geschäftsstelle des G-BA am 25. März 2010 die finale Fassung des Gutachtens zur Erstellung eines Therapiehinweises zu „Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen bei der Behandlung der symptomatischen renalen Anämie“. Dieses Gutachten der AKdÄ lag dem Unterausschuss am 06. April 2010 zur Beratung vor.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ übernahm das vorgelegte Gutachten als Therapiehinweis unter Berücksichtigung folgender Änderung: Es wurde eine Präzisierung des Begriffs Letalität zu Mortalität unter Bezugnahme auf die Original-literatur vorgenommen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in der Sitzung am 06. April 2010 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die Anlage IV nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen bei der Behandlung der symptomatischen renalen Anämie gemäß Anlage ergänzt.

3. **Verfahrensablauf**

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung UA „Arzneimittel“	20.09.2007 11.10.2007	Beratung und Beauftragung der AkdÄ zur Erstellung eines Gutachtens als Grundlage für einen Therapiehinweis
Sitzung UA „Arzneimittel“	06.10.2009 11.03.2010	Information des Gutachters über den Stand der Erstellung des Gutachtens
Sitzung UA „Arzneimittel“	06.04.2010	Beratung des Gutachtens und Konsentierung eines Therapiehinweises zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2, VerFO G-BA).

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z.B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Reinhardtstr. 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus gibt der Gemeinsame Bundesausschuss Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit, zum Entwurf des Therapiehinweises zu „Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie“ Stellung zu nehmen.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

4. Unterlagen nach § 92 Abs. 3a Satz 3 SGB V

Gutachten der AkdÄ : siehe Anlage 1

Berlin, den 6. April 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

5. Bewertungsverfahren

5.1 Bewertungsgrundlage

Die AkdÄ hat sich im Rahmen einer Literaturrecherche einen Überblick über den wissenschaftlichen Stand der Kenntnisse bezüglich Erythropoese-stimulierender Wirkstoffe bei der Behandlung der symptomatischen renalen Anämie verschafft. Dabei hat die AkdÄ hauptsächlich aktuelle, systematische Reviews von hoher Evidenzstufe ausgewertet. Darüber hinaus wurden auch methodisch hochwertige Studien berücksichtigt, die patientenrelevante Endpunkte untersuchen. Die so gefundene Evidenz wurde in dem vorliegenden Gutachten berücksichtigt.

Zur Erfassung der relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Suche wurde wie folgt durchgeführt:

Datenbanken: Cochrane Library, Medline, DIMDI-Superbase (Medline, Embase, Embase Alert),

Datum: November 2007, Update Oktober 2009

Suchstrategie:

Cochrane Library (22.11.2007)

Schritt	
1	MeSH descriptor Erythropoietin explode all trees
2	(erythropoietin*) or (erythropoies*) or (erythropoiet*)
3	(erythropoetin*) or (erythropoes*) or (erythropoet*) or (epoetin*) or (darbepoetin*)
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	MeSH descriptor Renal Dialysis explode all trees
6	MeSH descriptor Kidney Diseases explode all trees
7	MeSH descriptor Anemia explode all trees
8	"renal anemia"
9	(#5 OR #6)
10	(#7 AND #9)
11	(#4 AND #8)
12	(#10 OR #11)
13	(#12), from 2000 to 2007

Cochrane Library (08.10.2009)

Schritt	
1	MeSH descriptor Erythropoietin explode all trees
2	(erythropoietin*) or (erythropoies*) or (erythropoiet*)
3	(erythropoetin*) or (erythropoes*) or (erythropoet*) or (epoetin*) or (darbepoetin*)
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	MeSH descriptor Renal Dialysis explode all trees
6	MeSH descriptor Kidney Diseases explode all trees
7	(#5 OR #6)
8	"renal anemia"
9	MeSH descriptor Anemia explode all trees
10	renal anemia
11	(#49AND #10)
12	(#4 OR #11)
13	(#12), from 2007 to 2009

Medline (27.11.2007)

Schritt	
1	Search "erythropoietin"[MeSH Terms]
2	Search erythropoietin* OR erythropoies* OR erythropoiet*
3	Search erythropoetin* OR erythropoes* OR erythropoet* OR epoetin* OR darbepoetin*
4	Search #1 OR #2 OR #3
5	Search "renal dialysis"[MeSH Terms]
6	Search "kidney diseases"[MeSH Terms]
7	Search #5 OR #6
8	Search "anemia"[MeSH Terms]
9	Search #7 AND #8
10	Search renal anemia
11	Search #9 OR #10
12	Search #4 AND #11
13	Search #4 AND #11 Limits: Publication Date from 2000 to 2007, Humans, Systematic Reviews
14	Search #4 AND #11 Limits: Publication Date from 2000 to 2007, Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline
15	Search #4 AND #11 Limits: Publication Date from 2000 to 2007, Humans, Randomized Controlled Trial
16	Search #13 OR #14 OR #15
17	Search #16 Limits: English, French, German, Italian, Spanish

Medline 12.10.2009

Schritt	
1	Search "erythropoietin"[MeSH Terms]
2	Search erythropoietin* OR erythropoies* OR erythropoiet*
3	Search erythropoietin* OR erythropoies* OR erythropoet* OR epoetin* OR darbepoetin*
4	Search #1 OR #2 OR #3
5	Search "renal dialysis"[MeSH Terms]
6	Search "kidney diseases"[MeSH Terms]
7	Search #5 OR #6
8	Search "anemia"[MeSH Terms]
9	Search #7 AND #8
10	Search renal anemia
11	Search #9 OR #10
12	Search #4 AND #11
13	Search ("2007/11/27"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]) AND (#4 AND #11) Limits: Humans, Systematic Reviews
14	Search ("2007/11/27"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]) AND (#4 AND #11) Limits: Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline
15	Search ("2007/11/27"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]) AND (#4 AND #11) Limits: Humans, Randomized Controlled Trial
16	Search #13 OR #14 OR #15

DIMDI-Superbase (Medline, Embase, Embase Alert) (2007)

Schritt	
1	ME60; EM74; EA08
2	CT="ERYTHROPOIETIN"
3	(FT=erythropoietin* OR FT=erythropoies*) OR FT=erythropoiet*
4	((FT=erythropoietin* OR FT=erythropoies*) OR FT=erythropoet*) OR FT=epoetin*) OR FT=darbepoetin*
5	2 OR 3 OR 4
13	((((CT=("METAANALYSIS"; "META-ANALYSIS") OR (CT D "META ANALYSIS" OR UT="META ANALYSIS" OR IT="META ANALYSIS" OR SH="META ANALYSIS")) OR DT="META-ANALYSIS") OR FT=systematic review) OR FT=systematic overview
14	((CT=("RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL") OR DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL") OR FT=randomized controlled) OR FT=randomised controlled
15	13 OR 14
22	CT=("KIDNEY DISEASES"; "KIDNEY DISEASE")
23	ct d kidney disease*
24	(CT="RENAL DIALYSIS" OR (CT D "DIALYSIS" OR UT="DIALYSIS" OR IT="DIALYSIS" OR SH="DIALYSIS")) OR (CT D "HEMODIALYSIS" OR UT="HEMODIALYSIS" OR IT="HEMODIALYSIS" OR SH="HEMODIALYSIS")
25	22 OR 23 OR 24
26	CT="ANEMIA"
27	ct d anemia
28	26 OR 27
29	25 AND 28

30	FT=renal anemia
31	29 OR 30
32	5 AND 31
33	32 AND PY=2000 to 2007 AND (PPS=Human)
34	S=33 AND pps=sysrev
35	13 AND 33
36	14 AND 33
37	34 OR 35 OR 36
38	check duplicates: unique in s=37
39	s=38 AND base=em74

DIMDI-Superbase (Medline, Embase, Embase Alert) (12.10.2009)

Schritt	
1	ME60; EM74; EA08
2	CT="ERYTHROPOIETIN"
3	(FT=erythropoietin* OR FT=erythropoies*) OR FT=erythropoiet*
4	((((FT=erythropoietin* OR FT=erythropoes*) OR FT=erythropoet*) OR FT=epoetin*) OR FT=darbepoetin*
5	2 OR 3 OR 4
6	CT=("KIDNEY DISEASE"; "KIDNEY DISEASES")
7	ct d kidney disease*
8	CT="RENAL DIALYSIS" OR CT D "DIALYSIS" OR ("DIALYSIS") / (UT;IT;SH) OR CT D "HAEMODIALYSIS" OR ("HAEMODIALYSIS") / (UT;IT;SH) OR CT D "HEMODIALYSIS" OR ("HEMODIALYSIS") / (UT;IT;SH)
9	6 OR 7 OR 8
10	CT="ANEMIA" OR (CT D "ANAEMIA" OR UT="ANAEMIA" OR IT="ANAEMIA" OR SH="ANAEMIA")
11	ct d anemia
12	10 OR 11
13	9 AND 12
14	FT=renal anemia OR FT=renal anaemia
15	13 OR 14
16	5 AND 15
17	16 AND PY=2007 to 2009 AND pps=Mensch
18	CT="METAANALYSIS" OR CT D ("META-ANALYSIS"; "META-ANALYSIS AS TOPIC") OR ("META-ANALYSIS"; "META-ANALYSIS AS TOPIC") / (UT;IT;SH) OR CT D ("META ANALYSIS"; "META ANALYSIS AS TOPIC") OR ("META ANALYSIS"; "META ANALYSIS AS TOPIC") / (UT;IT;SH) OR DT="META-ANALYSIS") OR FT=systematic review OR FT=systematic overview
19	CT=("RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC") OR DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" OR FT=randomized controlled OR FT=randomised controlled
20	18 OR 19
21	17 AND 20
22	check duplicates: unique in s=21
23	s=22 AND base=em74

Suchstrategie zu Epoetin theta

Datenbank: DIMDI Superbase (Medline, Embase, Embase Alert, Biosis, Scisearch)

Datum: 11.02.2010

Schritt	
1	BA00 EA08 EM00 IS00 ME00
2	CT="ERYTHROPOIETIN"
3	(FT=erythropoietin* OR FT=erythroipoies*) OR FT=erythropoiet*
4	((FT=erythropoietin* OR FT=erythroipoes*) OR FT=erythropoet*) OR FT=epoetin*
5	2 OR 3 OR 4
6	(FT=epoetin theta OR FT=eporatio) OR FT=biopoin
7	5 AND 6

Es wurde eine zusätzliche Handsuche durchgeführt zur Ergänzung eventuell nicht gefundener Studien.

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA), die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Indikation	Renale Anämie	Andere Erkrankungen als Renale Anämie
Studiendesign	randomisierte, kontrollierte, klinische Studien mit aktiver Kontrollgruppe Aktuelle, systematische Reviews (und Metaanalysen, HTA), die patientenrelevante Endpunkte untersuchen	nicht-randomisierte CCT Dosisfindungs-Studien Dosiseskalations-Studien, falls in der Kontrollgruppe keine entsprechend vergleichbare Dosiserhöhung erfolgte Nicht a priori definierte Subgruppen Analysen, Post hoc Analysen Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe In vitro-Studien Äquivalenzstudien Tierexperimentelle Studien Kongressberichte / Abstracts Nicht systematische Reviews und Metaanalysen Pharmakoökonomische Analysen und Studien Klinische Empfehlungen
Interventionsgruppe	Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe	Keine Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe in der Interventionsgruppe
Kontrollgruppe	Aktive Kontrolle	
Beobachtungsdauer nach Randomisierung	≥ 12 Wochen; sollte dadurch eine relevante Anzahl von RCTs mit aktiver Kontrollgruppe ausgeschlossen werden, werden Studien mit mindestens 8 Wochen Beobachtungsdauer eingeschlossen	< 12 Wochen
Endpunkte:		
Primärer Endpunkt	Morbidität Mortalität	Andere (z.B. HB-Wert)
Sekundäre Endpunkte	Morbidität (kardiovaskuläre Endpunkte) Mortalität (kardiovaskuläre und/oder Gesamtmortalität) Anteil Patienten, die Ziel erreichen	andere
Sprache	Englisch, deutsch	andere

Die Literaturübersicht des Therapiehinweises enthält sowohl zitierte als auch generell als Entscheidungsgrundlage berücksichtigte Literatur wie z. B. Fachinformation und European Public Assessment Report (EPAR) der Präparate.

5.2 Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat das Gutachten der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft bewertet und in dem Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie) umgesetzt:

☒ **zugelassene Anwendungsgebiete**

Alle Erythropoese stimulierenden Wirkstoffe (Erythropoiesis Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. Arzneimittel, die Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Darbepoetin alfa oder pegyliertes Epoetin beta enthalten, sind bei Patienten mit renaler Anämie zur intravenösen wie auch zur subkutanen Anwendung zugelassen. Bis auf Epoetin theta sind alle als Biosimilars zugelassenen Epoetin-haltigen Arzneimittel bei Patienten mit renaler Anämie nur für die intravenöse Verabreichung zugelassen, da die Daten für die Sicherheit der subkutanen Anwendung nicht ausreichten. Mit Ausnahme von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und Epoetin theta bezieht sich die Zulassung auch auf pädiatrische Patienten mit renaler Anämie unter Hämodialysebehandlung.

Weitere Indikationen wie die Behandlung der symptomatischen Anämie und die Reduktion des Transfusionsbedarfs bei onkologischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, sind an dieser Stelle nicht dargestellt. Diesbezüglich wird auf den Therapiehinweis vom ... (ESAs onko Beschluss / BAnz. ...) verwiesen. Auch zusätzliche, seltenere Indikationen zur Vorbereitung von autologen Bluttransfusionen sind nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.

Tabelle 1: Fertigarzneimittel zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie

Wirkstoff	Präparat	Art der Verabreichung ¹	Anwendungsgebiete ¹
Epoetin alfa	Erypo ^{®[13]} FS, Eprex FS	i.v., s.c.	Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz <i>Kinder + Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung
	Abseamed ^{®[1]} Binocrit ^{®[6]} , Epoetin alfa Hexal ^{®[11]}	i.v.	<i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist

Epoetin zeta	Silapo [®] [23], Retacrit [®] [22]	i.v.	Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz <i>Kinder + Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung Schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist
Epoetin beta	NeoRecormon [®] [19]	i.v., s.c.	<i>Kinder + Erwachsene:</i> Symptomatische Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD)
Epoetin theta	Biopoin [®] [7] Eporatio [®] [12]	i.v., s.c.	Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz
Darbepoetin alpha	Aranesp [®] [2]	i.v., s.c.	<i>Kinder + Erwachsene:</i> Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz
Methoxy-Polyethylen-glycol-Epoetin beta	Mircera [®] [18]	i.v., s.c.	<i>Erwachsene:</i> Symptomatische Anämie bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD)

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

ESAs werden intravenös oder subkutan (Ausnahme: Biosimilars Epoetin alfa und Epoetin zeta nur intravenös) appliziert und stimulieren wie das körpereigene Hormon Erythropoetin (EPO) die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark. Die biologischen Wirkungen der gentechnologisch hergestellten ESAs werden ebenso wie die des Glykoproteins EPO durch Bindung an den Erythropoetin-Rezeptor (EPO-R) vermittelt, der spezifisch auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark exprimiert wird.

Für den therapeutischen Einsatz gelten heute alle verfügbaren ESAs als äquivalent. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde nachgewiesen, dass ihre Qualität, Wirksamkeit und Sicher-

heit in den zugelassenen Indikationen ausreichend belegt sind und dem Zulassungsstandard entsprechen.

Durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen [9;20]. Eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität konnte anhand der vorliegenden Studien bisher nicht eindeutig gezeigt werden [8-10;20;24]. Dem gegenüber stehen RCTs, die belegen, dass ein zu hoher Hämoglobinzielwert (> 12 g/dl) schwerwiegende Risiken (z. B. Erhöhung der Schlaganfallrate, thromboembolische Komplikationen) beinhaltet [4;10;20;24].

Bei der Verordnung von ESAs zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (s. Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Eisenmangel bzw. leere Eisenspeicher im Knochenmark eine Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.
- Vor Verordnung von ESAs sollte unter Einbeziehung der Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, die unter anderem folgende Faktoren einschließt: Art, Stadium und Prognose der Erkrankung, Schweregrad der Anämie, klinische Situation (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Begleiterkrankungen), Behandlungspräferenz der Patienten. Die Patienten müssen über die Risiken bei der Gabe von ESAs (erhöhtes Mortalitätsrisiko, thromboembolische Komplikationen, erhöhtes Risiko von Schlaganfällen, mögliche Stimulation des Tumorwachstums) sorgfältig und aktuell informiert werden.
- Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat nach Abschluss eines Risikobewertungsverfahrens für alle Indikationen einheitliche Therapieziele empfohlen. Danach soll der Zielwert des Hb für Erwachsene zwischen 10 und 12 g/dl (entsprechend 6,2 und 7,45 mmol/l) und für Kinder zwischen 9,5 und 11 g/dl (entsprechend 5,9–6,8 mmol/l) liegen und damit den physiologischen Normbereich unterschreiten.
- Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte bei Hämoglobinwerten < 10,0 g/dl erwogen und bei Werten < 9 g/dl begonnen werden, nachdem andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen wurden.

- Bei Hämoglobinwerten < 9 g/dl muss das Risiko vermehrt notwendiger Transfusionen gegenüber einem erhöhten Schlaganfallsrisiko abgewogen werden [20]. Insbesondere bei Patienten, die für eine Transplantation infrage kommen, muss die mögliche Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene durch Erythrozytenkonzentrate berücksichtigt werden.
- Ein Anheben des Hb-Wertes über 12 g/dl bringt für den Patienten keine messbaren Vorteile, sondern kann mit erhöhten Risiken verbunden sein. Außerdem wäre dafür eine Erhöhung der Epoetin- bzw. Darbepoetin-Dosis erforderlich [21].
- Die Dosis der ESAs sollte angepasst werden, wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl/Monat steigt oder sinkt und/oder wenn der Hb-Wert außerhalb des oben genannten Zielbereichs gerät.
- Für die Biosimilars wurden von der EMA im Vergleich zum Referenzpräparat in den Zulassungsstudien keine klinisch relevanten Dosisunterschiede festgestellt [14]. In den der Zulassung entsprechenden Applikationsformen stellen Biosimilars eine kostengünstige Alternative dar.
- Für Epoetin alfa und beta wurde gezeigt, dass ein Einsparpotential durch Reduktion der Dosis bei subkutaner im Vergleich zur intravenösen Anwendung besteht [5].

☒ Kosten

Die in der nachfolgenden Kostentabelle angegebene Dosierung bezieht sich auf die Anfangsdosis gemäß Fachinformation. Die Kostenberechnung erfolgte anhand des kostengünstigsten Präparates (Apothekenverkaufspreis) einschließlich Import.

Tabelle 2: Kostenübersicht

Wirkstoff	Präparat	Dosis ¹	Kosten für 12 Wochen [€] ^{2,3}	Kosten pro Jahr [€] ^{2,3}
Epoetin alfa	Erypo® FS 4000 I.E./0,4ml,	50 IE/kg KG 3 x/Woche (i.v.) ^{4,5}	1851,12	8021,52
	Eprex® FS 4000 I.E./0,4ml		1761,00	7631,00
	Abseamed® 4000 I.E./0,4 ml, ¹²	50 IE/kg KG 3 x/Woche (i.v.) ^{5,6}	1372,98	5949,58
	Binocrit® 4000 I.E./0,4 ml, ¹²		1372,98	5949,58
	Epoetin alfa Hexal® 4000 I.E./0,4 ml ¹²		1372,98	5949,58

Epoetin zeta	Silapo® 4000 I.E./0,4 ml ¹² Retacrit® 4000 I.E./0,4 ml ¹²	50 IE/kg KG 3 x/Woche (i.v.) ^{5,6}	1372,98	5949,58
Epoetin beta	NeoRecormon® 1000 I.E./500 I.E.	20 IE kg KG/ 3 x/Woche (s.c.) ⁷	740,88	3210,48
	NeoRecormon® 3000 I.E.	40 IE kg KG/ 3 x/Woche (i.v.) ⁷	1216,92	5273,32
Epoetin theta ¹³	Biopoin® 2000 I.E./0,5 ml ¹²	20 IE/kg KG 3 x/Woche (s.c.) ⁸	Biopoin: 714,24	Biopoin: 3095,04
	Biopoin® 3000 I.E./0,5 ml ¹²	40 IE/kg KG 3 x/Woche (i.v.) ⁸	Biopoin: 1043,64	Biopoin: 4522,44
Darbepoetin alfa	Aranesp® 30 µg	0,45 µg/kg KG/ Woche (i.v./s.c.) ⁹	1049,37	4547,27
Methoxy-Polyethylen-glycol-Epoetin beta	Mircera® 50 µg/0,3 ml	0,6 µg/kg KG alle 2 Wochen (i.v./s.c.) ¹⁰	797,58	3456,18
Erythrozytenkonzentrat (EK)				
Erythrozytenkonzentrat	225–375 ml / Beutel ¹¹		ca. 88 €/ Beutel ¹¹	

Stand Lauertaxe: 15.01.2010

¹ Dosierung gemäß Fachinformation (Korrekturphase bzw. Anfangsdosis).

² Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import sowie kostengünstiger Stückelungen; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

³ Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person.

⁴ Verabreichung vorzugsweise intravenös.

⁵ Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Hämodialysepatienten und erwachsene Patienten mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind. Dosierung für erwachsene Peritonealdialyse-Patienten: 50 IE/kg/KG, 2 x/Woche.

⁶ Nur zur intravenösen Applikation zugelassen.

⁷ Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten.

⁸ Dosisangabe für erwachsene Patienten. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen.

⁹ Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten. Alternative subkutane Gabe bei nicht-dialysepflichtigen erwachsenen und pädiatrischen Patienten: 0,75 µg/kg KG/alle 2 Wochen.

¹⁰ Dosisangabe für erwachsene Patienten, die aktuell nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) behandelt werden. Anwendung wird für Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

¹¹ Angaben: DRK, Blutspendedienst Berlin, 17.08.2009.

¹² Biosimilar

¹³ Weiteres Epoetin theta-haltiges Präparat: Eporatio® (noch nicht verfügbar).

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Biosimilars“ derzeit sechs Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin alfa, theta und zeta und sind wie die Referenzarzneimittel zur Behandlung der renalen Anämie zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Nachfolgeprodukte

erythropoetinhaltiger biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien [15] die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt. Diese charakterisieren nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend, sondern weisen auch nach, dass die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden [3].

Ein Erythrozytenkonzentrat (EK) kostet ca. 88 €. Die Gabe ist nur bei symptomatischer schwerer Anämie gerechtfertigt. Neben dem Infektionsrisiko besteht auch die Gefahr einer Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene vor einer geplanten Transplantation.

⊗ Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung der chronischen Anämie bei Niereninsuffizienz zugelassen (s. Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta und zeta, pegyliertes Epoetin beta sowie das Epoetin-Analogon Darbepoetin alfa. Biochemische Unterschiede (z. B. in der Anzahl der Stickstoff-gebundenen Kohlenhydratseitenketten, in der Aminosäuresequenz) führen zu Unterschieden im Molekulargewicht, der Affinität zum EPO-Rezeptor und der Pharmakokinetik. So besitzt Darbepoetin alfa gegenüber Epoetin alfa bzw. beta eine etwa dreifach längere Serumhalbwertszeit und weist gleichzeitig eine um etwa den Faktor vier verminderte Affinität zum EPO-Rezeptor auf. Diese biochemischen Unterschiede bedingen jedoch keine Unterschiede in den pharmakodynamischen Eigenschaften. Deshalb werden auch alle Wirkstoffe unter der Bezeichnung „Erythropoiesis-stimulating agents“ (ESAs) zusammengefasst.

Das Hormon EPO wird vorwiegend von der Niere gebildet und ist ein essentieller Wachstums- und Überlebensfaktor für erythroide Vorläuferzellen. Nach Bindung von EPO an spezifische EPO-Rezeptoren auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark werden Proliferation und Differenzierung stimuliert sowie das Überleben dieser Zellen verlängert, vor allem durch eine Hemmung des frühzeitigen, programmierten Zelltods (Apoptose). Jede Form von Sauerstoffmangel (Hypoxie) führt zu einer verstärkten Produktion von EPO und somit zu einer Zunahme der Sauerstofftransportkapazität.

⊗ **Wirksamkeit**

Die Verordnung von ESAs bei Patienten mit renaler Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämie-bedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Verbesserung der Lebensqualität, Verminderung der Morbidität und Sterblichkeit.

Die Wirksamkeit von ESA wird bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht im Vergleich zur Nichtgabe oder Placebo und im Vergleich verschiedener Hämoglobinzielwerte dargestellt.

Hämatologisches Ansprechen

Die Gabe von ESAs kann die Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verbessern, Hämoglobin und Hämatokrit steigen an. Dies wurde in neun Studien an Prädialysepatienten [9], in einer Untersuchung bei Peritonealdialysepatienten und in fünf Studien bei Dialysepatienten bestätigt [26].

Reduktion der Transfusionsrate

Entsprechend einer Auswertung von drei Studien mit 300 Probanden konnte das relative Risiko des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten (EK) durch die Gabe von ESA statistisch signifikant um 85 % reduziert werden (RR: 0,15 [95 % KI: 0,05–0,47]) [26].

Hinweise für eine Reduktion der Transfusionsrate ergaben sich ebenfalls bei Prädialysepatienten in der TREAT-Studie [20], in der die Gabe von EK nur bei 297 Patienten in der Interventionsgruppe (Hämoglobinzielwert > 13 g/dl) im Vergleich zu 496 Patienten in der Placebogruppe notwendig ($p < 0,001$) war.

In einer weiteren Studie [16] waren bei Dialysepatienten mit niedrigem Hämoglobinzielwert (Hb 9,5–11,5 g/dl) 0,66 (95 % KI: 0,59–0,74) Transfusionen pro Jahr und Patient gegenüber 0,26 (95 % KI: 0,22–0,32) in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert (Hb 13,5–14,5 g/dl) erforderlich ($p = 0,0001$).

Beginn der Dialysepflicht

In fünf Untersuchungen wurde weder die Zahl der Patienten, die im Studienzeitraum dialysepflichtig wurden, noch die Dauer bis zum Beginn der Nierenersatztherapie (eine Studie) durch den Gebrauch von ESAs signifikant beeinflusst [9].

In drei Studien [25] war ein Hämoglobinzielwert < 12 g/dl nicht mit einem erhöhten Risiko für das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz, die ein Nierenersatzverfahren notwendig machte, gegenüber einem Hämoglobinzielwert von > 13 g/dl verbunden.

In der CREATE-Studie [10] wurden signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert als in der Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert dialysepflichtig (127 vs. 111, $p = 0,03$). In der CHOIR-Studie [24] war ebenso wie in der TREAT-Studie [20] kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens nachweisbar.

Lebensqualität

Studien zur Lebensqualität, die den Gebrauch von ESA gegenüber dem Nichtgebrauch oder Placebo bei Dialysepatienten untersuchen, fehlt häufig die Randomisierung oder Verblindung. Außerdem werden sehr unterschiedliche Messverfahren benutzt. Valide Studien könnten nur noch den Einfluss verschiedener Hämoglobinzielwerte auf die Lebensqualität bei Dialysepatienten überprüfen.

In einem Cochrane Review, in dem Studien mit sehr unterschiedlichen Untersuchungsmethoden an Prädialysepatienten zur Lebensqualität ausgewertet wurden [9], sowie in einer Arbeit bei Dialysepatienten mit dem Kidney Disease Questionnaire [26] und in der CREATE Studie [10] konnte in einzelnen Parametern (z. B. physische Funktionen, Vitalität) eine Erhöhung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit gezeigt werden.

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei Dialysepatienten ($n = 596$) ohne symptomatische Herzerkrankung zeigte in einer Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert (13,5–14,5 g/dl) Verbesserungen lediglich in einem Energie/Ermüdungsscore gegenüber einer Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert (9,5–11,5 g/dl). Die übrigen 19 untersuchten Variablen zeigten keine Veränderung [17].

In der CHOIR-Studie (1432 Probanden, durchschnittliche Behandlungsdauer 16 Monate) kam es zu keiner Verbesserung der Lebensqualität in der Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert gegenüber der Gruppe mit einem niedrigen Hämoglobinzielwert. Eine Meta-Analyse [8] von neun Studien, in der der Einfluss höherer angestrebter Hämoglobinzielwerte (> 12 g/dl) mit denen niedriger und mittlerer Hämoglobinzielwerte (Hb 9–12 g/dl) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewertet wurde, bestätigt die Ergebnisse: Die gefundenen Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität werden als gering und klinisch nicht bedeutsam eingestuft.

Die TREAT-Studie (4038 Prädialysepatienten, durchschnittliche Behandlungsdauer 29,1 Monate), welche als einzige Studie doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt wurde und die in oben genannte Meta-Analyse noch nicht eingeflossen ist, zeigt nur eine moderate, klinisch nicht relevante Verbesserung bezüglich der Verringerung von Fatigue-Symptomen. Die Skalen Vitalität und körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36 weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Weitere Ergebnisse des SF-36 werden in der Publikation nicht berichtet.

Sterblichkeit

In zwei Meta-Analysen und in der TREAT-Studie zeigte sich bei der Behandlung mit ESA vs. kein ESA/Placebo bei Patienten mit renaler Anämie keine Verringerung der Gesamtmortalität [20;25;26]. Bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Mortalität konnte in einer Meta-Analyse, in die drei ältere Studien minderer Qualität mit 564 Patienten eingingen, eine signifikante Reduktion festgestellt werden [26]. Dem steht die hochwertige TREAT-Studie mit 4038 Patienten (ausschließlich Prädialysepatienten) gegenüber, die keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität ergab und ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko (1,38–2,68, $p < 0,001$) zeigte [20].

Die Behandlung von Patienten mit renaler Anämie zu einem Hämoglobinzielwert > 12 g/dl im Vergleich zu niedrigeren Hämoglobinzielwerten führte zu keinem signifikanten Unterschied sowohl bezüglich der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Letalität [25;26]. In einer weiteren Meta-Analyse [21], in der hohe (12–16 g/dl) mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (9,0–12 g/dl) bei nierenkranken Patienten mit und ohne Dialyse untersucht wurden, wurde eine signifikant höhere Gesamtmortalität (RR 1,17 [95 % KI: 1,01–1,35], $p = 0,031$) in der Gruppe mit dem hohen Hämoglobinzielwert festgestellt.

Hämoglobinzielwerte

Die Frage nach geeigneten Hämoglobinzielwerten wurde in drei Studien bei Patienten, die noch nicht mit einer Nierenersatztherapie behandelt wurden [10;20;24], und in einer Studie bei Dialysepatienten [4] anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Keine dieser Studien [4;10;20;24] konnte ebenso wie zwei Meta-Analysen [25;26] Vorteile höherer Hämoglobinzielwerte bezüglich Sterblichkeit oder Erreichen einer Dialysepflicht bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit und ohne Dialyse bestätigen. Zwei dieser Studien wurden sogar wegen eines negativen Trends der

kardiovaskulären Mortalität in der Gruppe mit höheren Hämoglobinzielwerten abgebrochen [4, 24].

☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Häufigste unerwünschte Wirkung während der Behandlung mit ESAs ist ein dosisabhängiger Anstieg des Blutdrucks oder die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie [1;2;6;7;11-13;19;22;23]. Der Blutdruckanstieg kann medikamentös behandelt werden. Mit den anfangs üblichen sehr hohen Dosen wurden Therapieunterbrechungen wegen schlecht kontrollierter Hypertonie beschrieben [25]. Hypertensive Krisen mit enzephalopathieähnlichen Symptomen (z. B. Kopfschmerzen und Konfusion) und sehr selten generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle traten bei einzelnen Patienten mit normalem oder erniedrigtem Blutdruck auf [25].

Nach Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit ESAs trat sehr selten (überwiegend nach subkutaner Gabe) infolge der Bildung neutralisierender Antikörper gegen EPO eine isolierte Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA) auf. Daher sind die Fachinformationen der ESAs zu beachten, nach denen bei nachlassender Wirksamkeit neben den anderen möglichen Ursachen (s. Abschnitt Wirkungen) auch die Retikulozytenzahl sowie ggf. die Anti-EPO-Antikörper zu bestimmen sind und bei Vorliegen einer Erythroblastopenie die Behandlung mit ESAs abubrechen ist.

Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet. Weiterführende Informationen zu den unerwünschten Wirkungen sind den Fachinformationen zu entnehmen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte die Hämoglobin-Konzentration in der Erhaltungsphase die empfohlene Obergrenze des Hämoglobinzielwertes nicht überschreiten. Ergebnisse der CHOIR- und der CREATE-Studie zeigten, dass bei renaler Anämie eine Anhebung des Hämoglobinzielwertes auf 13 bis 15 g/dl im Vergleich mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (10,5 bis 11,5 g/dl) mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse verbunden sein kann [10;21;24]. In die Fachinformationen wurde ein entsprechender Hinweis aufgenommen.

Insbesondere bei Hämodialysepatienten, die eine Tendenz zur Hypotonie aufweisen oder deren arteriovenöse Fisteln Komplikationen aufweisen (z. B. Stenosen, Aneurysmen, etc.), sind Shuntthrombosen aufgetreten. Eine frühzeitige Korrektur des Shunts und eine Thromboseprophylaxe (z. B. Gabe von Acetylsalicylsäure) werden bei dieser Patientengruppe empfohlen.

Hinweise auf ein häufigeres Auftreten von Schlaganfällen (101 versus 53, $p < 0,001$) und venösen Thromboembolien (41 versus 23, $p = 0,02$) zeigte sich unter der Gabe von Darbepoetin bei noch nicht dialysepflichtigen Diabetikern mit renaler Anämie im Vergleich zu Placebo [20].

Literaturverzeichnis

1. **Abseamed®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Abseamed®, Medice, Stand Nov. 2008.**
Ref Type: Report
2. **Aranesp®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Aranesp® 150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in Fertigspritze, Amgen, Stand Okt. 2008.**
Ref Type: Report
3. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Stellungnahme der AkdÄ zu Biosimiliars vom 09.12.2008 www.akdae.de/46/10/index.html (Zuletzt geprüft: 31. August 2009). 2008.**
Ref Type: Report
4. **Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998; 339(9):584-590.**
5. **Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients (Provisional record). Am J Kidney Dis 2002; 40(3):439-446.**
6. **Binocrit® Injektionslösung. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Binocrit® Injektionslösung, Sandoz, Stand Jan. 2009.**
Ref Type: Report
7. **Biopoin®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Biopoin®, Medice, Stand Okt. 2009.**
Ref Type: Report
8. **Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2009; 169(12):1104-1112.**
9. **Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Rabindranath K et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;(3):CD003266.pub2.**
10. **Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006; 355(20):2071-2084.**
11. **Epoetin alfa Hexal. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Epoetin alfa Hexal, Stand Feb. 2009.**
Ref Type: Report
12. **Eporatio®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Eporatio®, Medice, Stand Okt. 2009.**
Ref Type: Report

13. ERYPO® FS. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC), ERYPO® FS, Janssen-Cilag, Stand Jun. 2008.
Ref Type: Report
14. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for authorised medicinal products for human use. 2009.
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>, Zuletzt geprüft: 14. Oktober 2009.
Ref Type: Report
15. European Medicines Agency (EMA)/CHMP. Guidance On Similar Medicinal Products Containing Recombinant Erythropoietins (EMA/CHMP/BMWP/94526/2005 Corr.). 22-3-2006.
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf>, Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2009.
Ref Type: Report
16. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(6):1669-1675.
17. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4(4):726-733.
18. Mircera®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Mircera®, Roche, Stand Sept. 2008.
Ref Type: Report
19. NeoRecormon®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) NeoRecormon® 500/1000/2000/3000/4000/5000/6000/10000/20000/30000 I.E. Injektionslösung in Fertigspritze, Roche. 2009.
Ref Type: Report
20. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de ZD, Eckardt KU et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2009;361(21):2019-2032.
21. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Lancet 2007; 369(9559):381-388.
22. Retacrit®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Retacrit®, Hospira Stand Jan. 2009.
Ref Type: Report
23. Silapo®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Silapo®, Cell Pharm, Stand Nov. 2008.
Ref Type: Report
24. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006; 355(20):2085-2098.

25. **Strippoli GFM, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;(4):CD003967.pub2.**
26. **Tonelli M, Klarenbach S, Wiebe N, Shrive F, Hemmelgarn B, Manns B. Overview of Erythropoiesis-Stimulating Agents for Anemia of Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Economic Evaluation [Technology overview number 42]. 2008. Ottawa, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ref Type: Generic**



**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer
Der Vorsitzende

AkdÄ Vorsitzender · Postfach 12 08 64 · 10598 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Dr. rer. nat. D. Bronner
Dr. jur. R. Hess
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Berlin, 25. März 2010

Telefon
030 400456-551

Telefax
030 400456-556

E-Mail
wolf-dieter.ludwig@akdae.de

Diktatzeichen

Aktenzeichen

Seite
1 von 1

Betr.: Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen
(zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)

Sehr geehrte Frau Dr. Bronner, sehr geehrter Herr Dr. Hess,

nach Beratung Ihrer Anmerkungen übersenden wir Ihnen die endgültige Fassung des Therapiehinweises zu „Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie).

Bitte beachten Sie die Fußnoten mit inhaltlichen Kommentaren^{1,2}.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig
-Vorsitzender-

¹ Bei Epoetin theta handelt es sich um ein Arzneimittel, das entsprechend der Nomenklatur der EMA als „stand alone application“ zu sehen ist, d.h. es wurde auf kein Referenzprodukt Bezug genommen. Damit ist entsprechend der regulatorischen Definition das Arzneimittel kein biosimilares Produkt. Dessen ungeachtet kann von einer Austauschbarkeit – wie bei anderen Epoetin enthaltenden Arzneimitteln – ausgegangen werden.

² Die Ausführungen im Therapiehinweis im ersten Absatz unter „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ (S. 2) sowie im zweiten Absatz unter „Wirkungen“ (S. 6) sind überwiegend redundant. Der erste Satz des ersten Absatzes unter „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ (S. 2) könnte entfallen, die Beschreibung, wie die biologischen Wirkungen der ESAs über den EPO-R vermittelt werden, im zweiten Absatz unter „Wirkungen“ auf S. 6 erscheinen.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Therapiehinweis
zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen
 (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)

☒ zugelassene Anwendungsgebiete

Alle Erythropoese stimulierenden Wirkstoffe (Erythropoiesis Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. Arzneimittel, die Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Darbepoetin alfa oder pegyliertes Epoetin beta enthalten, sind bei Patienten mit renaler Anämie zur intravenösen wie auch zur subkutanen Anwendung zugelassen. Bis auf Epoetin theta sind alle als Biosimilars zugelassenen Epoetin-haltigen Arzneimittel bei Patienten mit renaler Anämie nur für die intravenöse Verabreichung zugelassen, da die Daten für die Sicherheit der subkutanen Anwendung nicht ausreichen. Mit Ausnahme von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und Epoetin theta bezieht sich die Zulassung auch auf pädiatrische Patienten mit renaler Anämie unter Hämodialysebehandlung.

Weitere Indikationen wie die Behandlung der symptomatischen Anämie und die Reduktion des Transfusionsbedarfs bei onkologischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, sind an dieser Stelle nicht dargestellt. Diesbezüglich wird auf den Therapiehinweis vom ... (ESAs onko Beschluss / BAnz. ...) verwiesen. Auch zusätzliche, seltenere Indikationen zur Vorbereitung von autologen Bluttransfusionen sind nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.

Tabelle 1: Fertigarzneimittel zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie

Wirkstoff	Präparat	Art der Verabreichung ¹	Anwendungsgebiete ¹
Epoetin alfa	Erypo ^{®[13]} FS, Eprex FS	i.v., s.c.	Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz <i>Kinder + Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung • schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist
	Abseamed ^{®[1]} , Binocrit ^{®[6]} , Epoetin alfa Hexal ^{®[11]}	i.v.	
Epoetin zeta	Silapo ^{®[23]} ,	i.v.	Symptomatische Anämie bei chronischer

	Retacrit ^{®[22]}		Niereninsuffizienz <i>Kinder + Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung Schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist
Epoetin beta	NeoRecomon ^{®[19]}	i.v., s.c.	<i>Kinder + Erwachsene:</i> Symptomatische Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD)
Epoetin theta	Biopoin ^{®[7]} Eporatio ^{®[12]}	i.v., s.c.	Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz
Darbepoetin alpha	Aranesp ^{®[2]}	i.v., s.c.	<i>Kinder + Erwachsene:</i> Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz
Methoxy-Polyethylen-glycol-Epoetin beta	Mircera ^{®[18]}	i.v., s.c.	<i>Erwachsene:</i> Symptomatische Anämie bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD)

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

ESAs werden intravenös oder subkutan (Ausnahme: Biosimilars Epoetin alfa und Epoetin zeta nur intravenös) appliziert und stimulieren wie das körpereigene Hormon Erythropoetin (EPO) die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark. Die biologischen Wirkungen der gentechnologisch hergestellten ESAs werden ebenso wie die des Glykoproteins EPO durch Bindung an den Erythropoetin-Rezeptor (EPO-R) vermittelt, der spezifisch auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark exprimiert wird.

Für den therapeutischen Einsatz gelten heute alle verfügbaren ESAs als äquivalent. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde nachgewiesen, dass ihre Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit in den zugelassenen Indikationen ausreichend belegt sind und dem Zulassungsstandard entsprechen.

Durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von

Bluttransfusionen [9;20]. Eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität konnte anhand der vorliegenden Studien bisher nicht eindeutig gezeigt werden [8-10;20;24]. Dem gegenüber stehen RCTs, die belegen, dass ein zu hoher Hämoglobinzielwert (> 12 g/dl) schwerwiegende Risiken (z. B. Erhöhung der Schlaganfallrate, thromboembolische Komplikationen) beinhaltet [4;10;20;24].

Bei der Verordnung von ESAs zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (s. Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Eisenmangel bzw. leere Eisenspeicher im Knochenmark eine Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.
- Vor Verordnung von ESAs sollte unter Einbeziehung der Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, die unter anderem folgende Faktoren einschließt: Art, Stadium und Prognose der Erkrankung, Schweregrad der Anämie, klinische Situation (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Begleiterkrankungen), Behandlungspräferenz der Patienten. Die Patienten müssen über die Risiken bei der Gabe von ESAs (erhöhtes Letalitätsrisiko, thromboembolische Komplikationen, erhöhtes Risiko von Schlaganfällen, mögliche Stimulation des Tumorwachstums) sorgfältig und aktuell informiert werden.
- Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat nach Abschluss eines Risikobewertungsverfahrens für alle Indikationen einheitliche Therapieziele empfohlen. Danach soll der Zielwert des Hb für Erwachsene zwischen 10 und 12 g/dl (entsprechend 6,2 und 7,45 mmol/l) und für Kinder zwischen 9,5 und 11 g/dl (entsprechend 5,9–6,8 mmol/l) liegen und damit den physiologischen Normbereich unterschreiten.
- Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte bei Hämoglobin-Werten < 10,0 g/dl erwogen und bei Werten < 9 g/dl begonnen werden, nachdem andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen wurden.
- Bei Hämoglobinwerten < 9 g/dl muss das Risiko vermehrt notwendiger Transfusionen gegenüber einem erhöhten Schlaganfallsrisiko abgewogen werden [20]. Insbesondere bei Patienten, die für eine Transplantation infrage kommen, muss die mögliche Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene durch Erythrozytenkonzentrate berücksichtigt werden.

- Ein Anheben des Hb-Wertes über 12 g/dl bringt für den Patienten keine messbaren Vorteile, sondern kann mit erhöhten Risiken verbunden sein. Außerdem wäre dafür eine Erhöhung der Epoetin- bzw. Darbepoetin-Dosis erforderlich [21].
- Die Dosis der ESAs sollte angepasst werden, wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl/Monat steigt oder sinkt und/oder wenn der Hb-Wert außerhalb des oben genannten Zielbereichs gerät.
- Für die Biosimilars wurden von der EMA im Vergleich zum Referenzpräparat in den Zulassungsstudien keine klinisch relevanten Dosisunterschiede festgestellt [14]. In den der Zulassung entsprechenden Applikationsformen stellen Biosimilars eine kostengünstige Alternative dar.
- Für Epoetin alfa und beta wurde gezeigt, dass ein Einsparpotential durch Reduktion der Dosis bei subkutaner im Vergleich zur intravenösen Anwendung besteht [5].

Kosten

Die in der nachfolgenden Kostentabelle angegebene Dosierung bezieht sich auf die Anfangsdosis gemäß Fachinformation. Die Kostenberechnung erfolgte anhand des kostengünstigsten Präparates (Apothekenverkaufspreis) einschließlich Import.

Tabelle 2: Kostenübersicht

Wirkstoff	Präparat	Dosis ¹	Kosten für 12 Wochen [€] ^{2,3}	Kosten pro Jahr [€] ^{2,3}
Epoetin alfa	Erypo® FS 4000 I.E./0,4ml, Eprex® FS 4000 I.E./0,4ml	50 IE/kg KG 3 xWoche (i.v./s.c.) ^{4,5}	1851,12 1761,00	8021,52 7631,00
	Abseamed® 4000 I.E./0,4 ml, ¹² Binocrit® 4000 I.E./0,4 ml, ¹² Epoetin alfa Hexal® 4000 I.E./0,4 ml ¹²	50 IE/kg KG 3 xWoche (i.v.) ^{5,6}	1372,98 1372,98 1372,98	5949,58 5949,58 5949,58
	Silapo® 4000 I.E./0,4 ml ¹² Retacrit® 4000 I.E./0,4 ml ¹²	50 IE/kg KG 3 xWoche (i.v.) ^{5,6}	1372,98	5949,58
	NeoRecomon® 1000 I.E./500 I.E.	20 IE kg KG/ 3 xWoche (s.c.) ⁷	740,88	3210,48
Epoetin beta	NeoRecomon® 3000 I.E.	40 IE kg KG/ 3 xWoche (i.v.) ⁷	1216,92	5273,32
Epoetin theta ¹³	Biopoin® 2000 I.E./0,5 ml ¹²	20 IE/kg KG 3 xWoche (s.c.) ⁹	Biopoin: 714,24	Biopoin: 3095,04

Anlage 1

	Biopoin® 3000 I.E./0,5 ml ¹²	40 IE/kg KG 3 x/Woche (i.v.) ⁸	Biopoin: 1043,64	Biopoin: 4522,44
Darbepoetin alfa	Aranesp® 30 µg	0,45 µg/kg KG/ Woche (i.v./s.c.) ⁹	1049,37	4547,27
Methoxy- Polyethylen- glycol- Epoetin beta	Mircera® 50 µg/0,3 ml	0,6 µg/kg KG alle 2 Wochen (i.v./s.c.) ¹⁰	797,58	3456,18
Erythrozytenkonzentrat (EK)				
Erythrozytenkonzentrat	225–375 ml / Beutel ¹¹		ca. 88 € / Beutel ¹¹	

Stand Lauertaxe: 15.01.2010

¹ Dosierung gemäß Fachinformation (Korrekturphase bzw. Anfangsdosis).

² Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import sowie kostengünstiger Stückelungen; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

³ Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person.

⁴ Verabreichung vorzugsweise intravenös.

⁵ Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Hämodialysepatienten und erwachsene Patienten mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind. Dosierung für erwachsene Peritonealdialyse-Patienten: 50 IE/kg/KG, 2 x/Woche.

⁶ Nur zur intravenösen Applikation zugelassen.

⁷ Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten.

⁸ Dosisangabe für erwachsene Patienten. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen.

⁹ Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten. Alternative subkutane Gabe bei nicht-dialysepflichtigen erwachsenen und pädiatrischen Patienten: 0,75 µg/kg KG/alle 2 Wochen.

¹⁰ Dosisangabe für erwachsene Patienten, die aktuell nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) behandelt werden. Anwendung wird für Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

¹¹ Angaben: DRK, Blutspendedienst Berlin, 17.08.2009.

¹² Biosimilar

¹³ Weiteres Epoetin theta-haltiges Präparat: Eporatio® (noch nicht verfügbar).

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Biosimilars“ derzeit sechs Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin alfa, theta und zeta und sind wie die Referenzarzneimittel zur Behandlung der renalen Anämie zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Nachfolgeprodukte erythropoetinhaltiger biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien [15] die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt. Diese charakterisieren nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend, sondern weisen auch nach, dass die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden [3].

Ein Erythrozytenkonzentrat (EK) kostet ca. 88 €. Die Gabe ist nur bei symptomatischer schwerer Anämie gerechtfertigt. Neben dem Infektionsrisiko

besteht auch die Gefahr einer Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene vor einer geplanten Transplantation.

Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung der chronischen Anämie bei Niereninsuffizienz zugelassen (s. Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta und zeta, pegyliertes Epoetin beta sowie das Epoetin-Analogon Darbepoetin alfa. Biochemische Unterschiede (z. B. in der Anzahl der Stickstoff-gebundenen Kohlenhydratseitenketten, in der Aminosäuresequenz) führen zu Unterschieden im Molekulargewicht, der Affinität zum EPO-Rezeptor und der Pharmakokinetik. So besitzt Darbepoetin alfa gegenüber Epoetin alfa bzw. beta eine etwa dreifach längere Serumhalbwertszeit und weist gleichzeitig eine um etwa den Faktor vier verminderte Affinität zum EPO-Rezeptor auf. Diese biochemischen Unterschiede bedingen jedoch keine Unterschiede in den pharmakodynamischen Eigenschaften. Deshalb werden auch alle Wirkstoffe unter der Bezeichnung „Erythropoiesis-stimulating agents“ (ESAs) zusammengefasst.

Das Hormon EPO wird vorwiegend von der Niere gebildet und ist ein essentieller Wachstums- und Überlebensfaktor für erythroide Vorläuferzellen. Nach Bindung von EPO an spezifische EPO-Rezeptoren auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark werden Proliferation und Differenzierung stimuliert sowie das Überleben dieser Zellen verlängert, vor allem durch eine Hemmung des frühzeitigen, programmierten Zelltods (Apoptose). Jede Form von Sauerstoffmangel (Hypoxie) führt zu einer verstärkten Produktion von EPO und somit zu einer Zunahme der Sauerstofftransportkapazität.

Wirksamkeit

Die Verordnung von ESAs bei Patienten mit renaler Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämie-bedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Verbesserung der Lebensqualität, Verminderung der Morbidität und Sterblichkeit.

Die Wirksamkeit von ESA wird bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht im Vergleich zur Nichtgabe oder Placebo und im Vergleich verschiedener Hämoglobinzielwerte dargestellt.

Hämatologisches Ansprechen

Die Gabe von ESAs kann die Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verbessern, Hämoglobin und Hämatokrit steigen an. Dies wurde in neun Studien an Prädialysepatienten [9], in einer Untersuchung bei Peritonealdialysepatienten und in fünf Studien bei Dialysepatienten bestätigt [26].

Reduktion der Transfusionsrate

Entsprechend einer Auswertung von drei Studien mit 300 Probanden konnte das relative Risiko des Bedarfs an EK durch die Gabe von ESA statistisch signifikant um 85 % reduziert werden (RR: 0,15 [95 % KI: 0,05–0,47]) [26].

Hinweise für eine Reduktion der Transfusionsrate ergaben sich ebenfalls bei Prädialysepatienten in der TREAT-Studie [20], in der die Gabe von EK nur bei 297 Patienten in der Interventionsgruppe (Hämoglobinzielwert > 13 g/dl) im Vergleich zu 496 Patienten in der Placebogruppe notwendig ($p < 0,001$) war.

In einer weiteren Studie [16] waren bei Dialysepatienten mit niedrigem Hämoglobinzielwert (Hb 9,5–11,5 g/dl) 0,66 (95 % KI: 0,59–0,74) Transfusionen pro Jahr und Patient gegenüber 0,26 (95 % KI: 0,22–0,32) in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert (Hb 13,5–14,5 g/dl) erforderlich ($p = 0,0001$).

Beginn der Dialysepflicht

In fünf Untersuchungen wurde weder die Zahl der Patienten, die im Studienzeitraum dialysepflichtig wurden, noch die Dauer bis zum Beginn der Nierenersatztherapie (eine Studie) durch den Gebrauch von ESAs signifikant beeinflusst [9].

In drei Studien [25] war ein Hämoglobinzielwert < 12 g/dl nicht mit einem erhöhten Risiko für das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz, die ein Nierenersatzverfahren notwendig machte, gegenüber einem Hämoglobinzielwert von > 13 g/dl verbunden.

In der CREATE-Studie [10] wurden signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert als in der Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert dialysepflichtig (127 vs. 111, $p = 0,03$). In der CHOIR-Studie [24] war ebenso wie in der TREAT-Studie [20] kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens nachweisbar.

Lebensqualität

Studien zur Lebensqualität, die den Gebrauch von ESA gegenüber dem Nichtgebrauch oder Placebo bei Dialysepatienten untersuchen, fehlt häufig die Randomisierung oder Verblindung. Außerdem werden sehr unterschiedliche Messverfahren benutzt. Valide Studien könnten nur noch den Einfluss verschiedener Hämoglobinzielwerte auf die Lebensqualität bei Dialysepatienten überprüfen.

In einem Cochrane Review, in dem Studien mit sehr unterschiedlichen Untersuchungsmethoden an Prädialysepatienten zur Lebensqualität ausgewertet wurden [9], sowie in einer Arbeit bei Dialysepatienten mit dem Kidney Disease Questionnaire [26] und in der CREATE Studie [10] konnte in einzelnen Parametern (z. B. physische Funktionen, Vitalität) eine Erhöhung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit gezeigt werden.

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei Dialysepatienten (n = 596) ohne symptomatische Herzerkrankung zeigte in einer Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert (13,5–14,5 g/dl) Verbesserungen lediglich in einem Energie/Ermüdungsscore gegenüber einer Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert (9,5–11,5 g/dl). Die übrigen 19 untersuchten Variablen zeigten keine Veränderung [17].

In der CHOIR-Studie (1432 Probanden, durchschnittliche Behandlungsdauer 16 Monate) kam es zu keiner Verbesserung der Lebensqualität in der Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert gegenüber der Gruppe mit einem niedrigen Hämoglobinzielwert. Eine Meta-Analyse [8] von neun Studien, in der der Einfluss höherer angestrebter Hämoglobinzielwerte (> 12 g/dl) mit denen niedriger und mittlerer Hämoglobinzielwerte (Hb 9–12 g/dl) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewertet wurde, bestätigt die Ergebnisse: Die gefundenen Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität werden als gering und klinisch nicht bedeutsam eingestuft.

Die TREAT-Studie (4038 Prädialysepatienten, durchschnittliche Behandlungsdauer 29,1 Monate), welche als einzige Studie doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt wurde und die in oben genannte Meta-Analyse noch nicht eingeflossen ist, zeigt nur eine moderate, klinisch nicht relevante Verbesserung bezüglich der Verringerung von Fatigue-Symptomen. Die Skalen Vitalität und körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36 weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Weitere Ergebnisse des SF-36 werden in der Publikation nicht berichtet.

Sterblichkeit

In zwei Meta-Analysen und in der TREAT-Studie zeigte sich bei der Behandlung mit ESA vs. kein ESA/Placebo bei Patienten mit renaler Anämie keine Verringerung der Letalität [20;25;26]. Bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Letalität konnte in einer Meta-Analyse, in die drei ältere Studien minderer Qualität mit 564 Patienten eingingen, eine signifikante Reduktion festgestellt werden [26]. Dem steht die hochwertige TREAT-Studie mit 4038 Patienten (ausschließlich Prädialysepatienten) gegenüber, die keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität ergab und ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko (1,38–2,68, $p < 0,001$) zeigte [20].

Die Behandlung von Patienten mit renaler Anämie zu einem Hämoglobinzielwert > 12 g/dl im Vergleich zu niedrigeren Hämoglobinzielwerten führte zu keinem signifikanten Unterschied sowohl bezüglich der Letalität als auch der kardiovaskulären Letalität [25;26]. In einer weiteren Meta-Analyse [21], in der hohe (12–16 g/dl) mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (9,0–12 g/dl) bei nierenkranken Patienten mit und ohne Dialyse untersucht wurden, wurde eine signifikant höhere Letalität (RR 1,17 [95 % KI: 1,01–1,35], $p = 0,031$) in der Gruppe mit dem hohen Hämoglobinzielwert festgestellt.

Hämoglobinzielwerte

Die Frage nach geeigneten Hämoglobinzielwerten wurde in drei Studien bei Patienten, die noch nicht mit einer Nierenersatztherapie behandelt wurden [10;20;24], und in einer Studie bei Dialysepatienten [4] anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Keine dieser Studien [4;10;20;24] konnte ebenso wie zwei Meta-Analysen [25;26] Vorteile höherer Hämoglobinzielwerte bezüglich Sterblichkeit oder Erreichen einer Dialysepflicht bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit und ohne Dialyse bestätigen. Zwei dieser Studien wurden sogar wegen eines negativen Trends der kardiovaskulären Mortalität in der Gruppe mit höheren Hämoglobinzielwerten abgebrochen [4, 24].

☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Häufigste unerwünschte Wirkung während der Behandlung mit ESAs ist ein dosisabhängiger Anstieg des Blutdrucks oder die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie [1;2;6;7;11-13;19;22;23]. Der Blutdruckanstieg kann medikamentös behandelt werden. Mit den anfangs üblichen sehr hohen Dosen wurden Therapieunterbrechungen wegen schlecht kontrollierter Hypertonie beschrieben [25]. Hypertensive Krisen mit enzephalopathieähnlichen Symptomen (z. B. Kopfschmerzen und Konfusion) und sehr selten generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle traten bei einzelnen Patienten mit normalem oder erniedrigtem Blutdruck auf [25].

Nach Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit ESAs trat sehr selten (überwiegend nach subkutaner Gabe) infolge der Bildung neutralisierender Antikörper gegen EPO eine isolierte Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA) auf. Daher sind die Fachinformationen der ESAs zu beachten, nach denen bei nachlassender Wirksamkeit neben den anderen möglichen Ursachen (s. Abschnitt Wirkungen) auch die Retikulozytenzahl sowie ggf. die Anti-EPO-

Antikörper zu bestimmen sind und bei Vorliegen einer Erythroblastopenie die Behandlung mit ESAs abbrechen ist.

Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet. Weiterführende Informationen zu den unerwünschten Wirkungen sind den Fachinformationen zu entnehmen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte die Hämoglobin-Konzentration in der Erhaltungsphase die empfohlene Obergrenze des Hämoglobinzielwertes nicht überschreiten. Ergebnisse der CHOIR- und der CREATE-Studie zeigten, dass bei renaler Anämie eine Anhebung des Hämoglobinzielwertes auf 13 bis 15 g/dl im Vergleich mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (10,5 bis 11,5 g/dl) mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse verbunden sein kann [10;21;24]. In die Fachinformationen wurde ein entsprechender Hinweis aufgenommen.

Insbesondere bei Hämodialysepatienten, die eine Tendenz zur Hypotonie aufweisen oder deren arteriovenöse Fisteln Komplikationen aufweisen (z. B. Stenosen, Aneurysmen, etc.), sind Shuntthrombosen aufgetreten. Eine frühzeitige Korrektur des Shunts und eine Thromboseprophylaxe (z. B. Gabe von Acetylsalicylsäure) werden bei dieser Patientengruppe empfohlen.

Hinweise auf ein häufigeres Auftreten von Schlaganfällen (101 versus 53, $p < 0,001$) und venösen Thromboembolien (41 versus 23, $p = 0,02$) zeigte sich unter der Gabe von Darbepoetin bei noch nicht dialysepflichtigen Diabetikern mit renaler Anämie im Vergleich zu Placebo [20].

Literaturverzeichnis

Reference List

1. Abseamed®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Abseamed®, Medice, Stand Nov. 2008.
Ref Type: Report
2. Aranesp®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Aranesp® 150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in Fertigspritze, Amgen, Stand Okt. 2008.
Ref Type: Report
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).
Stellungnahme der AkdÄ zu Biosimiliars vom 09.12.2008
www.akdae.de/46/10/index.html (Zuletzt geprüft: 31. August 2009). 2008.
Ref Type: Report
4. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998; 339(9):584-590.
5. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients (Provisional record). Am J Kidney Dis 2002; 40(3):439-446.
6. Binocrit® Injektionslösung. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Binocrit® Injektionslösung, Sandoz, Stand Jan. 2009.
Ref Type: Report
7. Biopoin®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Biopoin®, Medice, Stand Okt. 2009.
Ref Type: Report
8. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2009; 169(12):1104-1112.
9. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Rabindranath K et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;(3):CD003266.pub2.
10. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006; 355(20):2071-2084.

11. Epoetin alfa Hexal. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Epoetin alfa Hexal, Stand Feb. 2009.
Ref Type: Report
12. Eporatio®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Eporatio®, Medice, Stand Okt. 2009.
Ref Type: Report
13. ERYPO® FS. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC), ERYPO® FS, Janssen-Cilag, Stand Jun. 2008.
Ref Type: Report
14. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for authorised medicinal products for human use. 2009.
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>, Zuletzt geprüft: 14. Oktober 2009.
Ref Type: Report
15. European Medicines Agency (EMA)/CHMP. Guidance On Similar Medicinal Products Containing Recombinant Erythropoietins (EMA/CHMP/BMWP/94526/2005 Corr.). 22-3-2006.
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf>, Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2009.
Ref Type: Report
16. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(6):1669-1675.
17. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4(4):726-733.
18. Mircera®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Mircera®, Roche, Stand Sept. 2008.
Ref Type: Report
19. NeoRecormon®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) NeoRecormon® 500/1000/2000/3000/4000/5000/6000/10000/20000/30000 I.E. Injektionslösung in Fertigspritze, Roche. 2009.
Ref Type: Report
20. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de ZD, Eckardt KU et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2009;361(21):2019-2032.
21. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Lancet 2007; 369(9559):381-388.
22. Retacrit®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Retacrit®, Hospira Stand Jan. 2009.

Ref Type: Report

23. Silapo®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Silapo®, Cell Pharm, Stand Nov. 2008.
Ref Type: Report
24. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355(20):2085-2098.
25. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(4):CD003967.pub2.
26. Tonelli M, Klarenbach S, Wiebe N, Shrive F, Hemmelgarn B, Manns B. Overview of Erythropoiesis-Stimulating Agents for Anemia of Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Economic Evaluation [Technology overview number 42]. 2008. Ottawa, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
Ref Type: Generic