

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung**  
**der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV:**  
**Therapiehinweis zu**  
**Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen**  
(zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)

Vom 6. April 2010

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. April 2010 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. Die Anlage IV wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

**Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage IV  
Therapiehinweise nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie**

Wirkstoff: Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe  
(zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)

**Beschluss vom:**  
**In Kraft getreten am:**  
**BAnz. [ ], Nr. [ ] vom [ ], S. [ ]**

**☒ 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 <sup>1</sup>	Anwendungsgebiete <sup>1</sup>
Epoetin alfa	Erypo <sup>®</sup> FS, Eprex FS	i.v., s.c.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b>  <i>Kinder + Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung</li> </ul> <i>Erwachsene:</i>
	Abseamed <sup>®</sup> , Binocrit <sup>®</sup> Epoetin alfa Hexal <sup>®</sup>	i.v.	

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

**☒ 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. Eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität konnte anhand der vorliegenden Studien bisher nicht eindeutig gezeigt werden. Dem gegenüber stehen RCTs, die belegen, dass ein zu hoher Hämoglobinzielwert (> 12 g/dl) schwerwiegende Risiken (z. B. Erhöhung der Schlaganfallrate, thromboembolische Komplikationen) beinhaltet.

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 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. 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.
- 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. 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.

## **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 <sup>1</sup>	Kosten für 12 Wochen [€] <sup>2,3</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2,3</sup>
Epoetin alfa	Erypo® FS 4000 I.E./0,4ml, Eprex® FS 4000 I.E./0,4ml	50 IE/kg KG 3 x/Woche (i.v./s.c.) <sup>4,5</sup>	1851,12 1761,00	8021,52 7631,00
	Abseamed® 4000 I.E./0,4 ml, <sup>12</sup> Binocrit® 4000 I.E./0,4 ml, <sup>12</sup> Epoetin alfa Hexal® 4000 I.E./0,4 ml <sup>12</sup>	50 IE/kg KG 3 x/Woche (i.v.) <sup>5,6</sup>	1372,98 1372,98 1372,98	5949,58 5949,58 5949,58
	Silapo® 4000 I.E./0,4 ml <sup>12</sup> Retacrit® 4000 I.E./0,4 ml <sup>12</sup>	50 IE/kg KG 3 x/Woche (i.v.) <sup>5,6</sup>	1372,98	5949,58
Epoetin beta	NeoRecormon® 1000 I.E./500 I.E.	20 IE kg KG/ 3 x/Woche (s.c.) <sup>7</sup>	740,88	3210,48
	NeoRecormon® 3000 I.E.	40 IE kg KG/ 3 x/Woche (i.v.) <sup>7</sup>	1216,92	5273,32
Epoetin theta <sup>13</sup>	Biopoin® 2000 I.E./0,5 ml <sup>12</sup>	20 IE/kg KG 3 x/Woche (s.c.) <sup>8</sup>	Biopoin: 714,24	Biopoin: 3095,04
	Biopoin® 3000 I.E./0,5 ml <sup>12</sup>	40 IE/kg KG 3 x/Woche (i.v.) <sup>8</sup>	Biopoin: 1043,64	Biopoin: 4522,44
Darbepoetin alfa	Aranesp® 30 µg	0,45 µg/kg KG/ Woche (i.v./s.c.) <sup>9</sup>	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.) <sup>10</sup>	797,58	3456,18
<b>Erythrozytenkonzentrat (EK)</b>				
Erythrozytenkonzentrat	225–375 ml / Beutel <sup>11</sup>		ca. 88 €/ Beutel <sup>11</sup>	

Stand Lauertaxe: 15.01.2010

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation (Korrekturphase bzw. Anfangsdosis).

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

<sup>3</sup> Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person.

<sup>4</sup> Verabreichung vorzugsweise intravenös.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Nur zur intravenösen Applikation zugelassen.

<sup>7</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten.

<sup>8</sup> Dosisangabe für erwachsene Patienten. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen.

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

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

<sup>11</sup> Angaben: DRK, Blutspendedienst Berlin, 17.08.2009.

<sup>12</sup> Biosimilar

<sup>13</sup> 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 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.

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, in einer Untersuchung bei Peritonealdialysepatienten und in fünf Studien bei Dialysepatienten bestätigt.

### **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]).

Hinweise für eine Reduktion der Transfusionsrate ergaben sich ebenfalls bei Prädialysepatienten in der TREAT-Studie, 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 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.

In drei Studien 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 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 war ebenso wie in der TREAT-Studie 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, sowie in einer Arbeit bei Dialysepatienten mit dem Kidney Disease Questionnaire und in der CREATE Studie 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.

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 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. 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. 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.

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. In einer weiteren Meta-Analyse, 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, und in einer Studie bei Dialysepatienten anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Keine dieser Studien konnte ebenso wie zwei Meta-Analysen 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.

### Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Häufigste unerwünschte Wirkung während der Behandlung mit ESAs ist ein dosisabhängiger Anstieg des Blutdrucks oder die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie. Der Blutdruckanstieg kann medikamentös behandelt werden. Mit den anfangs üblichen sehr hohen Dosen wurden Therapieunterbrechungen wegen schlecht kontrollierter Hypertonie beschrieben. 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.

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 abzubrechen 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. 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.

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 6. April 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess