

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

Bekanntmachung eines Beschlusses [1031 A] des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Anlage 6 der Richtlinien über die Versorgung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien/AMR)

Vom 15. Juni 2004

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2004 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinien in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 20. Juli 2004 (BAnz. S. 21 086), in der Anlage 6 wie folgt zu ändern: Die Hinweise der Anlage 6 der Arzneimittel-Richtlinien werden durch den Hinweis zu Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ ergänzt:

„Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ

1 Wirkstoffe und Indikationen

Die Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-(DHP)-Typ umfassen zahlreiche Präparate, die folgende Wirkstoffe enthalten: Amlodipin, Felodipin, Isradipin, Lacidipin, Lercanidipin, Nicardipin, Nifedipin, Nilvadipin, Nisoldipin und Nitrendipin. Dieser Hinweis bezieht sich auf die klinisch bedeutsamsten Indikationen:

1. chronisch stabile Angina pectoris
2. essenzielle arterielle Hypertonie

2 Zusammenfassende Bewertung

Es konnte bisher nicht nachgewiesen werden, dass durch die Behandlung der arteriellen Hypertonie mit Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ die Gesamtmortalität eindeutig gesenkt wird. Auch für Angina pectoris kann aufgrund der fehlenden Daten über den Einfluss der Dihydropyridine auf klinisch relevante Endpunkte (Infarktrate, Mortalität) keine Aussage gemacht werden. Es liegen keine ausreichenden Belege vor, die zeigen, dass einer dieser Wirkstoffe aufgrund von pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Eigenschaften hinsichtlich seines pharmakologisch-therapeutischen Stellenwertes in der Behandlung der arteriellen Hypertonie und Angina pectoris gesondert zu beurteilen wäre. Dies betrifft auch das Nebenwirkungs- und Interaktionsprofil dieser Wirkstoffe. In diesem Fall können Therapiekosten bei der Auswahl der Wirkstoffe die therapeutische Entscheidung beeinflussen.

3 Kostendarstellung

Die unten folgenden Therapiekosten wurden berechnet auf der Grundlage der Packungsgröße N3 und unter Berücksichtigung der in der Tabelle angegebenen adäquaten Dosierungsschemata. Aufgrund der hohen Anzahl verschiedener Darreichungsformen, Stärken und Packungsgrößen konnten nicht alle Präparate berücksichtigt werden. Die Tagesdosen wurden auf der Basis der Erhaltungsdosen für die Behandlung der essenziellen Hypertonie ermittelt.

Wirkstoff	Erstanbieter/Generika/ Importe	Tages- dosen	Kosten/Jahr/€
Amlodipin	Norvasc® 5 mg Tbl.	1 × 5 mg	180
	Generika		114–120
Felodipin retard	Modip®/Munobal® 5 mg Retardtbl.	1 × 5 mg	200/232
	Generika		164–176
	Importe		149–197
Isradipin retard	Lomir SRO®/Vascal® Uno Retardkps.	1 × 5 mg	232
	Importe		197–217
	Motens® 2 mg Filmtbl.		242
Lercanidipin-HCL	Carmen®/Corifeo® Filmtbl.	1 × 10 mg	180
Nicardipin-HCL	Antagonil® 20 Kps.	3 × 20 mg	441
Nifedipin retard	Adalat® retard/ Adalat® LS retard Retardtbl.	2 × 20 mg	168
	Generika		100–166
	Importe		188
Nilvadipin retard	Escor® 8 mg/Nivadil® retard Retardkps.	1 × 8 mg	232
	Baymycard® 10 Filmtbl./ Baymycard® RR 10 Manteltbl.		166/196
Nitrendipin	Bayotensin® Tbl. Generika	1 × 20 mg	180 54–180

Preise lt. Lauertaxe, Stand: 15. August 2004

4 Wirkungsweise

Calciumantagonisten vom DHP-Typ hemmen den Einstrom von Calciumionen in die Zelle der glatten Gefäßmuskulatur und des Myokardes und bewirken dadurch eine periphere Gefäßdilatation. Dies resultiert in einer Blutdrucksenkung und einer Steigerung des koronaren Blutflusses.

5 Wirksamkeit und therapeutischer Nutzen

5.1 Essenzielle arterielle Hypertonie

Bei sämtlichen Antihypertensiva, auch bei Dihydropyridinen, ist von einer vergleichbaren antihypertensiven Wirkung auszugehen. So ist auch innerhalb der Gruppe der Dihydropyridine nicht mit relevanten Unterschieden bezüglich der blutdrucksenkenden Potenz zu rechnen. Insgesamt ist bei äquivalenter Dosierung eine gleichermaßen blutdrucksenkende Wirkung aller Dihydropyridine in zahlreichen Studien nachgewiesen.

Zur Wirksamkeit hinsichtlich prognostischer Kriterien (kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität) gibt es keine direkten Vergleiche zwischen Wirkstoffen aus der Gruppe der Dihydropyridine. Berücksichtigt man die generelle Datenlage, so liegen nur für drei Wirkstoffe aussagekräftige Morbiditäts-/Mortalitätsstudien vor: Nifedipin-GITS, Nitrendipin, Amlodipin

- In der ALLHAT-Studie beeinflusst Amlodipin im Vergleich zu Lisinopril und Chlorthalidon gleich häufig tödliche koronare Ereignisse und nicht tödliche Myokardinfarkte, führt jedoch häufiger zu Herzinsuffizienz und gegenüber den Vergleichssubstanzen häufiger zu kardiovaskulären Endpunkten.
- Mit retardiertem Nifedipin mit spezieller Galenik (Nifedipin-GITS) konnten im Vergleich zu einem Kombinationsdiuretikum (Hydrochlorothiazid + Amilorid) in der INSIGHT-Studie nur die „Nichtunterlegenheit“ bei kardiovaskulären Endpunkten erkannt werden, jedoch traten unter Nifedipin-GITS häufiger eine Herzinsuffizienz und eine Verschlechterung der Angina pectoris auf.
- In der SYST-EUR-Studie senkt Nitrendipin im Placebovergleich die Insultrate bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie. Für die übrigen Dihydropyridine liegen entweder keine bzw. methodisch ungenügende Studien vor oder wurden keine Studien durchgeführt, die eine Bewertung des klinischen Nutzens eines einzelnen Wirkstoffes erlauben.

Arterielle Hypertonie — Zusammenfassung

Hinsichtlich ihrer blutdrucksenkenden Wirkung, die aber nur einen Surrogatparameter für klinisch relevante Ereignisse darstellt, sind die einzelnen Dihydropyridine untereinander vergleichbar. In Bezug auf einzelne klinisch relevante Endpunkte (z. B. Herzinsuffizienz) sind Dihydropyridine im Vergleich zu anderen Wirkstoffklassen (insbesondere niedrig dosierte Thiaziddiuretika) nach derzeitiger Datenlage unterlegen. Durch keine Studie konnte bisher nachgewiesen werden, dass durch Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ die Gesamtmortalität eindeutig gesenkt wurde. Deshalb können Dihydropyridine als Therapie der Wahl nicht empfohlen werden.

Innerhalb der Klasse der Dihydropyridine lassen sich keine relevanten Unterschiede durch Studiendaten belegen, ausgenommen nichtretardiertes Nifedipin, das aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften klinisch relevante Nachteile hat und für welches keine Morbiditäts-/Mortalitätsstudien vorliegen.

5.2 Chronisch stabile Angina pectoris

In diesem Indikationsgebiet sind folgende Dihydropyridine zugelassen: Nisoldipin, retardiertes Nifedipin, Nicardipin, Amlodipin

Zwei Ziele einer medikamentösen Behandlung der Angina pectoris werden angestrebt:

- Antianginöse Wirkung
- Prognostische Auswirkungen (Herzinfarktrate, Mortalität)

Zur antianginösen Wirksamkeit wurden zahlreiche placebokontrollierte Studien mit Nifedipin, Nicardipin und Nisoldipin durchgeführt, in denen eine Verbesserung der Belastungskapazität, der Zeit bis zum Auftreten eines Angina-pectoris-Anfalls oder einer ST-Streckensenkung im Belastungstest sowie der Häufigkeit von Angina-pectoris-Anfällen oder des Verbrauchs von kurz wirkenden Nitraten gezeigt werden konnte. Jedoch war das Studiendesign oft ungenügend (sequenzielles Design, Cross-over-Design) oder die Verbesserungen der Zielvariablen waren von fraglicher klinischer Relevanz. Bei den verumkontrollierten Studien zeigte sich keine signifikant bessere Wirkung eines Dihydropyridins gegenüber einer der Vergleichssubstanzen. Aus mehreren Studien geht hervor, dass durch die Kombination eines Dihydropyridinpräparates mit einem Betablocker die Wirksamkeit gegenüber einer Monotherapie verbessert werden konnte.

Zwei klinische Studien, in denen Amlodipin mit Felodipin ER bzw. Nifedipin retard bei Patienten mit Angina pectoris verglichen wurden, erbrachten keine Überlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit von Amlodipin gegenüber anderen Dihydropyridinen.

Valide Studien zur Prüfung der prognostischen Auswirkungen von Dihydropyridinen bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris liegen nicht vor.

Angina pectoris — Zusammenfassung

Aufgrund der nicht immer validen und reproduzierbaren Einschlusskriterien ergibt sich aus den placebokontrollierten Studien nur ein relativer Beweis für eine antianginöse Wirksamkeit der Dihydropyridine.

Bei den referenzkontrollierten Studien ergab sich keine statistisch signifikante Überlegenheit eines Dihydropyridins gegenüber Vergleichssubstanzen. Durch Zugabe von Dihydropyridinen zu Betablockern lässt sich allerdings die antianginöse Wirkung verbessern. Unterschiede zwischen einzelnen Dihydropyridinen hinsichtlich der antianginösen Potenz sind aus der Datenlage nicht abzuleiten. Die Bevorzugung einzelner Wirkstoffe ist daher nicht begründbar.

Über den Einfluss der Dihydropyridine auf klinisch wichtige Endpunkte (Infarktrate, Mortalität) kann aufgrund der fehlenden Daten keine Aussage gemacht werden. Sie gelten daher prinzipiell als Mittel der zweiten Wahl hinter Betarezeptorenblockern, für die derartige Morbiditäts-/Mortalitätsdaten vorliegen.

6 Besonderheiten der Pharmakokinetik

Calciumantagonisten vom DHP-Typ unterliegen einer hohen präsystemischen Elimination („first pass“-Effekt) in der Leber und besitzen dadurch eine niedrige orale Bioverfügbarkeit. Die kürzeste Eliminationshalbwertszeit hat unretardiertes Nifedipin ($2,5 \pm 1,3$ h), die längste Amlodipin (39 ± 8 h). Während die kurze Halbwertszeit von unretardierte Nifedipin zu klinisch relevanten Nachteilen gegenüber den anderen Dihydropyridinen führt (Reflex tachykardie mit erhöhtem myokardialen Sauerstoffverbrauch), sind die kinetischen Unterschiede der übrigen Dihydropyridine und von Nifedipin mit retardierter Kinetik vermutlich ohne relevante Bedeutung in der Therapie.

7 Neben- und Wechselwirkungen, Kontraindikationen

Die häufigsten vaskulären Nebenwirkungen aller Dihydropyridine sind Kopfschmerz, periphere Ödeme, Wärmegefühl, Flush. Selten kommt es zur reversiblen Gingivahyperplasie. Die möglichen „proischämischen“ Komplikationen aufgrund der Vasodilatation und ReflEXTACHYKARDIE schließen die Anwendung der Dihydropyridine bei instabiler Angina pectoris sowie nach Myokardinfarkt innerhalb der ersten vier bis acht Wochen aus. Auch Herzinsuffizienz gilt aufgrund der negativ inotropen Wirkung der Dihydropyridine als relative Kontraindikation. Da die Dihydropyridine zu Substraten des Cytochrom P450 3A4-Systems gehören, kann die gleichzeitige Anwendung von Enzyminduktoren (Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital) bzw. Enzymhemmern (Azolantimykotika, Proteasehemmer, Erythromycin, Grapefruitsaft) zu Wechselwirkungen führen. Ausführlichere Angaben sind den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.

8 Schwangerschaft und Stillzeit

Auf Grund der beim Tier aufgetretenen Teratogenität sind die Dihydropyridine in der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert. Beim Menschen gibt es jedoch zurzeit keine Hinweise auf eine erhebliche teratogene Potenz. Die bisher größte kontrollierte Studie an etwa 200 mit Nifedipin oder Verapamil behandelten Schwangeren lieferte keine erhöhte Fehlbildungsrate. Eine versehentliche

Einnahme eines Calciumantagonisten in der Frühschwangerschaft rechtfertigt deshalb keinen Schwangerschaftsabbruch. Die Dihydropyridine gehen in die Muttermilch über und sind in der Stillzeit kontraindiziert. Für andere Dihydropyridine liegen keine Erfahrungen vor.“

Berlin, den 15. Juni 2004

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
Dr. jur. R. H e s s