

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

Bekanntmachung [1497 A] des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien)

Vom 4. September 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 4. September 2003 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinien in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 11. August 2003 (BAnz. S. 19 919) und 24. März 2003 (BAnz. S. 17 978), wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen:

Die Liste der Anlagen wird um eine weitere Anlage ergänzt.

„Anlage 6

Listung der Hinweise über die Bewertung von Arzneimitteln mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung

Hinweis des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen nach § 92 Abs. 2 SGB V 1. Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Indikationen

Refluxösophagitis — Prophylaxe
— Therapie

Symptomatische Refluxkrankheit

Ulcus duodeni/ventriculi — Prophylaxe
— Therapie

Eradikation Helicobacter pylori

NSAR-induzierte Ulcera — Prophylaxe

Zollinger-Ellison-Syndrom

Wirkstoffe

Omeprazol Esomeprazol Lansoprazol

Rabeprazol Pantoprazol

Die zugelassenen Indikationen sind in den jeweiligen Fachinformationen aufgeführt.

Bewertende Zusammenfassung

- Insgesamt ist die Wirksamkeit aller Protonenpumpeninhibitoren in den zugelassenen Indikationen (s. o.) gut nachgewiesen, wobei für Omeprazol die umfangreichsten Daten vorliegen. Insofern kann der Arzt das preisgünstigste Präparat einsetzen.
- Es gibt keinen Beleg dafür, dass die in Deutschland verfügbaren Omeprazol-Generika eine gegenüber dem Originalpräparat mindere Wirksamkeit bzw. Qualität aufweisen. Der Zulassungsstatus für einzelne Indikationen unterscheidet sich bei den Generika teilweise vom Originalpräparat und sollte beachtet werden.
- Auch für (klinisch bedeutsame) Wirksamkeitsunterschiede zwischen den einzelnen PPI findet sich kein hinreichender Nachweis. Beim Esomeprazol handelt es sich wie beim raze-mischen Omeprazol um ein inaktives „prodrug“ — beide werden in vivo in das identische, pharmakologisch aktive Sulfenamid umgewandelt.
- Zwischen den einzelnen Substanzen bestehen auch hinsichtlich der Nebenwirkungen oder klinisch relevanten Interaktionen nur geringe Unterschiede.
- Bei der Refluxkrankheit ist zwischen gastroösophagealen Refluxbeschwerden (symptomatische Therapie) und einer gastroösophagealen (endoskopisch nachgewiesenen) Refluxkrankheit zu differenzieren. Im Rahmen einer rationalen wie auch wirtschaftlichen Verordnungsweise sollten Refluxbeschwerden mit negativem endoskopischen Befund jedoch nicht routinemäßig mit Protonenpumpeninhibitoren behandelt werden. Nur gelegentlich auftretende oder leichtere Refluxbeschwerden ohne endoskopische Zeichen können meist mit einem Antazidum bzw. probatorisch mit einem H₂-Antagonisten therapiert werden.

Kosten

| Wirkstoff | Präparat | Therapie 8 Wochen*) (je 1 Tbl. o. Kps./d) € |
|-------------|-----------------------------|---------------------------------------------------|
| Omeprazol | Verschiedene Generika 20 mg | 89 |
| | Verschiedene Generika 40 mg | 118 |
| Rabeprazol | Pariet 10 mg | 91 |
| | Pariet 20 mg | 124 |
| Esomeprazol | Nexium mups 20 mg | 92 |
| | Nexium mups 40 mg | 136 |
| Lansoprazol | Agopton 15 mg | 92 |
| | Agopton 30 mg | 136 |
| Pantoprazol | Pantozol 20 mg | 92 |
| | Pantozol 40 mg | 136 |
| Pantoprazol | Rifun 20 mg | 92 |
| | Rifun 40 mg | 136 |
| Lansoprazol | Lanzor 15 mg | 106 |
| | Lanzor 30 mg | 141 |
| Omeprazol | Antra mups 20 mg | 141 |
| | Antra mups 40 mg | 266 |

*) Herangezogen wurden die jeweils adäquaten Packungsgrößen N3
Häufig kann bei säurebedingten Erkrankungen ein therapeutischer Erfolg mit Einsatz eines H₂-Antagonisten erzielt werden, z. B.:

| | | |
|-----------|------------------------------|----|
| Ranitidin | Verschiedene Generika 150 mg | 18 |
| | Verschiedene Generika 300 mg | 30 |

Stand: Lauerntaxe 1. Mai 2003

Wirkungsweise

Die derzeit auf dem Markt befindlichen fünf Protonenpumpeninhibitoren Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol und Rabeprazol sind chemisch Benzimidazol-Derivate und sämtlich Prodrugs mit identischer pharmakologischer Wirkung. Nach Resorption im Dünndarm und Aufnahme über die Blutbahn in die Parietalzelle des Magens hemmen deren aktive Metabolite (Sulfenamidderivate) die Protonenpumpe (H^+/K^+ -ATPase) durch kovalente Bindung irreversibel und bewirken dadurch einen Anstieg des intragastralen pH. Diese Wirkung der PPI korreliert mit der Fläche unter der Plasmaspiegelkurve. Erst nach 2–3 Tagen erreicht die säurehemmende Wirkung ihr Maximum, sie hält nach Absetzen noch über einige Tage an. Die Eliminationshalbwertszeit liegt, je nach Substanz, bei ca. 40 Minuten bis 2 Stunden.

Auch die Metabolisierungswege in der Leber unterscheiden sich nicht grundsätzlich: der Hauptabbauweg geht über das Cytochrom P-450 Isoenzym CYP2C19 und ein Nebenweg über CYP3A4.

Aufgrund ihrer — jeweils etwas unterschiedlichen — Affinität zum Cytochrom P-450-Enzym sind die PPI prinzipiell in der Lage, durch Interaktion die Elimination anderer Substanzen zu hemmen. Mögliche, klinisch relevante Wechselwirkungen sind für Omeprazol, der ältesten und am besten untersuchten Substanz, z. B. mit Diazepam, Carbamazepin, Moclobemid, Nifedipin, Proguanil und Phenytoin bekannt, können aber auch für Pantoprazol, das als PPI mit geringem Interaktionspotential gilt, nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden.

Wirksamkeit — therapeutischer Nutzen

Refluxösophagitis:

Die Wirksamkeit der PPI bei der Therapie und Rezidivprophylaxe der Refluxösophagitis wurde in zahlreichen kontrollierten Studien, meist im Vergleich zu Omeprazol, untersucht.

Es zeigten sich vergleichbare Heilungsraten für alle Stadien der Refluxösophagitis:

20 mg/d Omeprazol versus 30 mg/d Lansoprazol führten bei etwa gleich vielen Patienten nach 4–8 Wochen zur Abheilung der endoskopisch nachgewiesenen Ösophagitis. Mit Pantoprazol 40 mg/d und mit Rabeprazol 20 mg/d konnten ebenso hohe Heilungsraten wie mit Omeprazol 20 mg/d erzielt werden. Auch Esomeprazol 20 mg/d erwies sich in einer größeren Studie an 1960 Patienten vergleichbar wirksam wie Omeprazol in derselben Dosierung. Erst die Gabe der doppelten Dosis von Esomeprazol führte zu einem signifikant, klinisch jedoch fraglich relevant besseren Ergebnis.

Auch zur Rezidivprophylaxe nach abgeheilter Refluxösophagitis liegen entsprechende Studienergebnisse vor, die für Omeprazol, Rabeprazol, Pantoprazol und Lansoprazol ähnlich geringe jährliche Rückfallraten von etwa 5% ausweisen. Zum Remissionserhalt nach abgeklungener Refluxösophagitis sind Dosisreduktionen mit einem in der Endstufe niedrig dosierten PPI oder mit einem H_2 -Antagonisten häufig sinnvoll (Step-down-Strategie).

Ulcus duodeni:

Es liegen große, gut dokumentierte Studien vor, in denen jeweils Omeprazol mit Lansoprazol oder Pantoprazol bzw. Rabeprazol verglichen wurde. Die Abheilungsraten lagen zwischen 70 und 80% nach 2 Wochen und über 90% nach 4 bzw. 6 Wochen und waren zwischen den 4 Substanzen in der empfohlenen Dosierung nicht signifikant verschieden. Es finden sich in den genannten Studien auch keine relevanten Unterschiede in der symptomatischen Wirkung, desgleichen nicht in der Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Ulcus ventriculi:

In einer Vergleichsstudie zwischen 30 mg/d Lansoprazol und 20 mg/d Omeprazol führten beide Substanzen zu vergleichbaren Heilungsraten und zur Schmerzbefreiung. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich beim Vergleich von 40 mg/d Pantoprazol mit 20 mg/d Omeprazol. Hier war die Heilungsrate grenzwertig signifikant besser bei Pantoprazol (Per Protokoll Analyse) nach 4 Wochen, keinerlei Unterschiede fanden sich nach 8 Wochen. Die Wirkung hinsichtlich der Beschwerdebesserung war für beide Substanzen zu keinem Zeitpunkt unterschiedlich. Im Vergleich zwischen je 20 mg/d Rabeprazol und Omeprazol lag die Ulcusheilungsrate nach 6 Wochen bei 91%. Auch für das Ulcus ventriculi lässt sich zusammenfassen, dass kein relevanter Unterschied zwischen den verschiedenen PPI in den Standarddosen besteht.

Eradikation von Helicobacter pylori:

In der Eradikationstherapie des Helicobacter pylori ist die Kombination eines Protonenpumpeninhibitors mit zwei Antibiotika — meist Amoxicillin, Clarithromycin oder Metronidazol — das Standardregime. In den neueren, gut dokumentierten Studien liegen die Eradikationsraten nach einer Behandlung über 7 bis 10 Tage um 90%. Diese Eradikationszahlen lassen sich mit allen Protonenpumpeninhibitoren in Kombination mit Antibiotika erreichen, wenn sie in der 2fachen Tagesdosis eingesetzt werden (s. Fachinformationen). In einer weiteren Studie erwies sich auch Rabeprazol in der Dosis von 2×10 mg/d als genauso wirksam. Keine Unterschiede in der Eradikationsrate fanden sich bei einem Vergleich von 40 mg/d Esomeprazol mit 40 mg/d Omeprazol.

Zollinger-Ellison-Syndrom:

Bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom kann die Säurehypersekretion in der Langzeitbehandlung reduziert werden durch die Gabe von Omeprazol (20–120 mg/d) oder Lansoprazol (30–180 mg/d). Die Dosierung sollte jeweils individuell angepasst werden; ein Direktvergleich zwischen den Substanzen liegt nicht vor.

NSAR-induziertes Ulcus:

Eine Zulassung zur Therapie und Prophylaxe des NSAR-induzierten Ulcus liegt vor für verschiedene Omeprazol-haltige Präparate (20 mg) sowie zur Prophylaxe für Pantozol® bzw. Rifun® (20 mg) (Pantoprazol). Eine Prävention ist — eine sorgfältige Indikationsstellung vorausgesetzt — nur zu erwägen für Patienten mit erhöhtem Risiko für NSAR-bedingte Komplikationen, z. B. Ulcusanamnese, zusätzliche systemische Kortikosteroidmedikation oder Antikoagulation.

Besonderheiten

Funktionelle Dyspepsie

Keiner der fünf PPI ist derzeit für diese Indikation zugelassen.

Einsatz bei Kindern

Einige Omeprazol-haltige Präparate haben eine Zulassung zur Behandlung der schweren Refluxösophagitis bei Kindern.

Schwangerschaft und Stillzeit

Während Schwangerschaft und Stillzeit dürfen PPI aufgrund fehlender Erkenntnisse über die Sicherheit ihrer Anwendung nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Rabeprazol ist während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Omeprazol-Generika

In Deutschland steht eine Reihe von Omeprazol-Generika zur Verfügung. Diese Generika haben die für ihre Zulassung erforderlichen pharmazeutischen Qualitätskriterien erfüllt. Untersuchungen, deren Ergebnisse auf eine mindere Qualität gegenüber dem Originalpräparat hinwiesen, wurden nicht im direkten Vergleich mit diesem durchgeführt, zudem wurden auch Generika aus anderen Ländern eingesetzt.

Nebenwirkungen, Risiken, Vorsichtsmaßnahmen

Das Nebenwirkungsprofil ist für alle Protonenpumpeninhibitoren weitgehend ähnlich und umfasst insbesondere gastrointestinale Störungen (z. B. Durchfall, Erbrechen), Leberenzymanstieg, Hepatitis, allergische Hautreaktionen, Sehstörungen oder zentralnervöse Symptome wie Müdigkeit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen. Unter der Behandlung mit PPI steigen die Gastrin-Plasmaspiegel und damit das Risiko einer Hyperplasie der Enterochromaffin-ähnlichen Zellen an, bislang wurden Dys- oder Neoplasien jedoch nicht beobachtet. Vor der Behandlung mit einem PPI sollte ein Malignom des Ösophagus oder des Magens ausgeschlossen werden, da andernfalls entsprechende Symptome maskiert und eine Diagnose verzögert werden können.“

Der Beschluss tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 4. September 2003

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g