

Arzneimittel-Richtlinien

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2000 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien/AMR) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 3. August 1998 (BAnz. S. 14 491), Anlage 4 zuletzt geändert am 22. Februar 1999 (BAnz. S. 7813) wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen.

Therapiehinweis nach Ziffer 14 Arzneimittel-Richtlinien

Clopidogrel

(z.B. Plavix[®], Iscover[®])

Indikation

Verminderung arteriosklerotischer Ereignisse (Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, vaskulär bedingter Tod) bei Patienten mit bekannter symptomatischer Arteriosklerose, definiert durch einen ischämiebedingten Schlaganfall (7 d bis 6 Mon zurückliegend), Myokardinfarkt (bis 35 d zurückliegend) oder nachgewiesene PAVK.

Im Handel sind zwei Präparate als Filmtabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 75 mg Clopidogrel (Iscover[®], Plavix[®]). Die Salzform ist in beiden Präparaten als Hydrogensulfat identisch.

Wirkung

Clopidogrel hemmt irreversibel die Thrombozyten-Aggregation durch selektive Bindung an den mit der Adenylatcyclase gekoppelten ADP-Rezeptor an der Thrombozyten-Oberfläche. Dadurch wird die Bindung von Fibrinogen an die Plättchenoberfläche unterdrückt. Clopidogrel interagiert nicht direkt mit dem GP IIb/IIIa-Rezeptor auf der Plättchenoberfläche.

Wirksamkeit

Obwohl in mehreren kleineren Studien die Wirksamkeit von Clopidogrel (Clop) bereits nachgewiesen wurde, ist der therapeutische Vergleich mit Acetylsalicylsäure (ASS) in der CAPRIE-Studie an 19.185 Patienten über einen Zeitraum von knapp 2 Jahren mit nachgewiesenen arteriosklerotischen Prozessen von besonderem Gewicht. Verglichen wurde die Wirksamkeit von Tagesdosen von 75 mg Clop mit 325 mg ASS. Primärer kombinierter Endpunkt war das Auftreten von ischämischem Insult, Myokardinfarkt oder Tod durch ein vaskuläres Ereignis. Ischämische Ereignisse traten pro Jahr bei 5,32% (n = 9.599; Clop) vs. 5,83% (n = 9.586; ASS) auf (p = 0,043), davon tödliche Ereignisse insgesamt bei 32,8% (Clop) vs. 31,4% (ASS). Damit verhinderte die Clopidogrelbehandlung jährlich 24 größere Ereignisse pro 1000 Patienten, während es unter ASS nur 19 Ereignisse waren. Ohne Unterschied war einer der sekundären Endpunkte, die Gesamtmortalität, in beiden Gruppen (3,05 vs. 3,11% pro Jahr; Clop vs. ASS). Eine Überlegenheit von Clopidogrel über ASS bzgl. der primären Endpunkte zeigte sich bei der gesonderten Betrachtung von Subgruppen bei Patienten mit vorbestehender PAVK (3,71 vs. 4,86%; Clop vs. ASS; p = 0,0028), nicht aber bei solchen mit vorherigem Myokardinfarkt oder Schlaganfall.

In CAPRIE waren Neutropenien unter Clopidogrel nicht häufiger als unter ASS (0,1% vs. 0,17 %, Clop vs. ASS). Gegenüber Ticlopidin weist Clopidogrel nach der derzeitigen Studienlage Vorteile auf, weil es in geringeren Dosen stärker wirksam ist und Neutropenien bzw. Leukozytenstürze weniger häufig auslöst (0,1 vs. 0,9%; Clop vs. Ticlopidin).

☒ **Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Unerwünschte Wirkungen: gelegentlich Blutungen (Magen-Darm, Unterhautgewebe, Nasenbluten, Hämaturie, Blutungen in die Konjunktiven), Neutropenien sehr selten (< 0,1% der bisher Behandelten), gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, selten Obstipation) bei insgesamt 15% der in der CAPRIE-Studie behandelten Patienten. Hautrötungen (und selten Hautausschläge) treten bei etwa 6% der Patienten auf. Benommenheit, Schwindel und Parästhesien sind selten.

Kontraindiziert bei schweren Funktionsstörungen der Leber, akuten Blutungen (z. B. aus Magen-Duodenal-Ulzera oder intrakraniellen Blutungen). Die Gabe innerhalb der ersten Tage nach einem Myokardinfarkt oder ischämischen Insult, nach PTCA, By-pass-Operation, anderen operativen Eingriffen oder bei instabiler Angina pectoris ist nur unter streng kontrollierten Bedingungen möglich.

Begleitbehandlung: Bei Behandlung mit anderen Antikoagulantien (Acetylsalicylsäure, Heparin, Hirudin, Kumarin-Antikoagulantien), nichtsteroidalen Antirheumatika oder nach einer fibrinolytischen Therapie ist auf eine erhöhte Blutungsgefahr zu achten und deshalb die Behandlung mit Clopidogrel gegebenenfalls nicht einzuleiten.

☒ **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

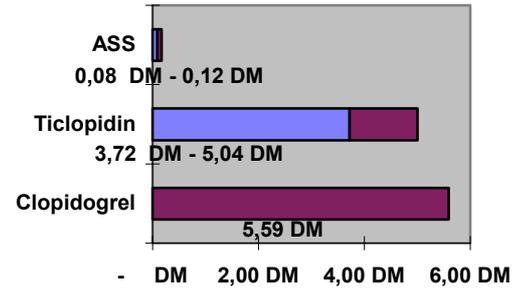
Angesichts der fast identischen Wirksamkeit von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure sowie der hohen Kosten (s.u.) sollte die Indikationsstellung für Clopidogrel sehr restriktiv erfolgen, zumal Langzeiterfahrungen bzw. Studienergebnisse über eine lebenslange Einnahme noch nicht vorliegen. Nach wie vor sollte Acetylsalicylsäure zur prophylaktischen Behandlung von Zuständen nach einem Myokardinfarkt oder ischämischen Insult im Sinne der Verhinderung eines Zweitereignisses verwendet werden. Ausgenommen davon wären durch ASS ausgelöste Unverträglichkeitserscheinungen einschließlich Allergien oder Asthma bronchiale. In jedem Fall sollte eine Neueinstellung auf Ticlopidin - wenn ASS nicht indiziert ist - durch Clopidogrel ersetzt werden, um die gefährlichen Neutropenien zu vermeiden.

Zusammenfassend stellt Clopidogrel eine Alternative zu Acetylsalicylsäure für die Langzeit-Anwendung als Thrombozyten-Aggregationshemmer dar, wobei die geringfügig bessere Wirksamkeit bei unterschiedlichem Nebenwirkungs-Profil anzuführen ist, jedoch die erheblich höheren Kosten zu berücksichtigen sind.

☒ **Kosten**

Clopidogrel ist in Form von N3-Packungen mit 84 Tabletten à 75 mg zu einen Preis von 469,59 DM im Handel. Rechnet man mit Tagesdosen von 1 Tablette täglich, ergeben sich jährliche Behandlungskosten von 2.040,48 DM. Im Vergleich dazu kostet die jährliche Behandlung mit Acetylsalicylsäure bei Verordnung von N3-Packungen und bei Gabe von 300 mg täglich im günstigsten Fall 32,85 DM. Clopidogrel ist demnach um mehr als 62-mal teurer.

Wirkstoff	Stärke/Packungsgröße	DDD Preis (-intervall)
ASS	300 mg / 2 x 50 St. bzw. 100 St.	0,08 DM - 0,12 DM
Ticlopidin	2x250 mg / 90 St. bzw. 100 St.	3,72 DM - 5,04 DM
Clopidogrel	75 mg / 84 St.	5,59 DM



Stand: 15.01.2000

Beschluss wurde aufgehoben

Therapiehinweis nach Ziffer 14 Arzneimittel-Richtlinien

Raloxifen

(z.B. Evista[®])

☒ Indikation

Das Benzothiophenderivat Raloxifen wurde 1998 zur Prävention atraumatischer Wirbelbrüche bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Osteoporose-Risiko zugelassen. Die empfohlene Dosis in der naturgemäß Langzeitbehandlung - ggf. mit Calciumsubstitution bei nicht ausreichender diätetischer Zufuhr - beträgt 60 mg Raloxifen-Hydrochlorid/d (= 56 mg Raloxifen-Base/d; = 1 Tablette/d), die zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten und ohne Anpassung an das Lebensalter per os appliziert wird.

☒ Wirkungen

Als ein selektiver Oestrogen Rezeptor Modulator (SERM) zeigt Raloxifen selektive agonistische oder antagonistische Wirkungen; es wirkt als ein Agonist auf den Knochen- und teilweise auf den Cholesterin-Stoffwechsel (Gesamt- und LDL-Cholesterin ↓), nicht aber auf Hypothalamus, Uterus- und Brustgewebe. Die biologischen Wirkungen von Raloxifen werden analog zu denen der Oestrogene vermittelt, indem es mit hoher Affinität an Oestrogenrezeptoren bindet und die Genexpression reguliert; diese Bindung führt zu einer differenzierten Expression verschiedenartiger oestrogenregulierter Gene in unterschiedlichen Geweben.

☒ Wirksamkeit

Die Wirksamkeit bzgl. der Knochenmineraldichte (bone mineral density = BMD; Surrogatparameter) von einmal täglich verabreichten 60 mg Raloxifen bei postmenopausalen Frauen von bis zu 60 Jahren mit oder ohne Uterus wurde in insgesamt 3 Studien (n = 1.764) in einer zweijährigen Behandlungsperiode nachgewiesen. Raloxifen führte im Vergleich zu Plazebo zu einem signifikanten Anstieg der Knochendichte der Hüfte und der Wirbelsäule sowie zu einem Anstieg des Gesamtkörpermineralgehaltes; der Anstieg der BMD betrug im Mittel 2% im Vergleich zu Plazebo [in einer Studie unter Oestrogenen 5% (Wirbelsäule) bzw. 3% (Hüfte)]; jedoch zeigten 29% (Hüfte) bzw. 37% (Wirbelsäule) der Patientinnen unter Raloxifen eine Abnahme der BMD.

Nach der Zwischenauswertung (3 Jahre) einer Studie mit 7.705 postmenopausalen Frauen (Durchschnittsalter 66 Jahre) reduzierte Raloxifen nach 36-monatiger Therapie die Inzidenz vertebraler Frakturen um ca. 30-50 %. Dabei handelte es sich um 436 Frauen mit klinisch stummen Frakturen, die durch radiologisches Screening ermittelt wurden, und um 65 Frauen mit klinisch symptomatischen Frakturen. Im Gegensatz zu den Östrogenen liegen zur Zeit für Raloxifen keine Daten über die Reduktion nicht-vertebraler Frakturen vor. In einer Vergleichsstudie zwischen Raloxifen und Oestrogenen war der Knochen unabhängig vom Medikament histologisch normal. Die klinischen Studien zeigen eine Reduktion von Gesamt- (3-6%) und LDL- (4-10%) Cholesterin und keinen stimulierenden Effekt auf die postmenopausale Gebärmutterschleimhaut. Raloxifen hat keine stimulierende Wirkung auf die Brustdrüse; in klinischen Studien an insgesamt über 12.000 Patientinnen (mind. 30 Monate Behandlung) war das relative Risiko eines neu diagnostizierten Brustkrebses im Vergleich zur Plazebogruppe vermindert (relatives Risiko 0,47). Jedoch ist die Langzeitwirkung von Raloxifen auf das Brustkrebsrisiko nicht bekannt.

Raloxifen wird nach oraler Gabe rasch resorbiert (ca. 60% der applizierten Dosis) und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf und einem ausgeprägten first-pass-Metabolismus zu den entsprechenden Glucuronid-Konjugaten; die Plasmahalbwertszeit beträgt 27,7 Stunden.

☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Raloxifen ist kontraindiziert bei noch gebärfähigen Frauen, bestehender oder in der Vorgeschichte aufgetretenen venösen thromboembolischen Ereignissen, eingeschränkter Leberfunktion einschl. Cholestase, schweren Nierenschädigungen und ungeklärten Uterusblutungen.

Die Einnahme von Raloxifen ist mit einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse verbunden; das beobachtete relative Risiko betrug 2,49 im Vergleich zu Placebo und 1,0 im Vergleich zur Hormonersatztherapie. Bei Immobilisation sollte Raloxifen daher abgesetzt werden.

An weiteren, über Placebo erhöhten Begleitwirkungen sind insbesondere zu nennen: Hitzewallungen, Wadenkrämpfe, periphere Oedeme und leicht erniedrigte Thrombozytenkonzentrationen.

Gleichzeitige Anwendung von kationischen Antacida (Ca, Mg, Al) beeinflusst die systemische Verfügbarkeit von Raloxifen nicht. Bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Antikoagulantien kann die Prothrombinzeit leicht verkürzt sein; die Resorption und Verfügbarkeit von Raloxifen wird durch Anionenaustauscher vermindert.

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Raloxifen kann eingesetzt werden zur Prävention atraumatischer Wirbelbrüche bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose, welche durch entsprechende Anamnese *und* Untersuchungsbefunde zu dokumentieren ist. Die Wirkungen von Raloxifen am Knochen sind qualitativ vergleichbar mit denen einer Oestrogen-Ersatztherapie, sind aber weniger ausgeprägt. Klimakterische Beschwerden werden durch Raloxifen nicht beeinflusst, Hitzewallungen eher vermehrt, andererseits führt Raloxifen nicht zu Schmierblutungen, Blutungen oder Hyperplasie des Endometriums; in klinischen Studien mit Raloxifen zeigten sich eine leichte Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin und eine Verminderung des relativen Risikos eines neu diagnostizierten Brustkrebses. Wenn in einem individuellen Fall über die Gabe von Raloxifen oder Hormonersatztherapie zu entscheiden ist, sind klimakterische Symptome, Auswirkungen auf das Brustgewebe sowie kardiovaskuläre Risiken und Nutzen zu berücksichtigen. Wegen der Langfristigkeit der Therapie ist insbesondere die Bereitschaft zur Compliance jeweils sorgfältig abzuklären.

Die gleichzeitige Gabe von Raloxifen und systemisch wirkenden Östrogenen wird nicht empfohlen und es wird keine Indikation für prämenopausale Frauen gesehen.

☒ Kosten

Bei einem Preis von 275,24 DM für die N3 Packung mit 84 Filmtabletten entstehen Tagestherapiekosten von 3,28 DM bzw. Jahrestherapiekosten von 1.195,98 DM.

Therapiehinweis nach Ziffer 14 Arzneimittel-Richtlinien

Zanamivir

(z.B. Relenza®)

☒ Indikation

In Deutschland ist Zanamivir seit dem 1. Oktober 1999 zur Behandlung der Influenza A und B bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit typischen Grippe-Symptomen, wenn Influenza in der Region zirkuliert, unter dem Namen Relenza® im Handel. Es ist ausschließlich zur Behandlung und nicht zur Prophylaxe zugelassen. Zanamivir wird zweimal täglich über fünf Tage inhaliert. Die Behandlung sollte so früh wie möglich innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der ersten Symptome beginnen.

☒ Wirkungen

Zanamivir ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff des Enzyms Neuraminidase, das sich auf der Oberfläche der Influenza-Viren befindet. Die virale Neuraminidase spielt u.a. eine wichtige Rolle bei der Freisetzung von neu gebildeten Viren aus infizierten Zellen. Durch die Blockade kann das Virus sich nicht von der Zelle lösen und somit keine weiteren Zellen infizieren. Zudem scheint der Zugang der Viren durch den Mucus zur Oberfläche von Epithelzellen beeinträchtigt zu werden, so daß eine Virusinfektion anderer Zellen erschwert wird und die Replikation auf das Oberflächenepithel des Respirationstraktes begrenzt bleibt.

☒ Wirksamkeit

In drei Placebo-kontrollierten Studien der Phase III mit über 1.500 Patienten waren ca. 1.160 mit Grippeviren infiziert, davon 89 % mit Influenza A und 11% mit Influenza B. Primärer Endpunkt der Untersuchungen war die Zeit bis zur Symptomerleichterung. Zwei Studien konnten eine signifikante Überlegenheit der Zanamivirbehandlung gegenüber Placebo nachweisen, während die größte Studie ebenso wie eine kleinere Phase II Untersuchung kein Signifikanzniveau erreichte. Eine kombinierte Analyse aller behandelten Patienten zeigte im Median eine Reduktion der subjektiven Grippe-symptome um 1,5 Tage. Ein Behandlungserfolg bei Patienten mit afebrilem Krankheitsbild (< 37,8°C) ist nicht dokumentiert worden. Risikopatienten, die eine erhöhte Komplikations- und Mortalitätsrate bei Influenza aufweisen, wie Säuglinge, Kleinkinder, ältere Personen, Patienten mit prädisponierenden Grunderkrankungen wie eingeschränkte Lungenfunktion, angeborenen oder erworbenen Herzkrankheiten und Immundefekten, wurden nur in geringer Anzahl in die Untersuchung eingeschlossen, so daß valide Aussagen bezüglich der Wirksamkeit bei diesen besonders gefährdeten Patientengruppen fehlen.

Das Ausmaß der Resistenzentwicklung bei klinischer Anwendung ist noch unklar.

☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die Substanz erwies sich als gut verträglich. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse betrafen typische Anzeichen und Symptome der Influenza. Allerdings liegen bisher keine ausreichenden Erfahrungen zur Verträglichkeit bei Patienten über 65 und unter 12 Jahren sowie insbesondere mit chronisch pulmonalen Erkrankungen vor.

Kontraindiziert ist Zanamivir bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile des Medikamentes. Während der Stillzeit wird die Anwendung nicht empfohlen. Auch während der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Für Kinder unter 12 Jahren ist die Wirksamkeit und Verträglichkeit bisher nicht ausreichend geprüft.

☒ **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Klinisch ist z. Zt. zu Beginn eines fieberhaften Infekts die exakte Diagnose einer Influenza A oder B unter Praxisbedingungen nicht zu stellen. Voraussetzung für den Einsatz von Zanamivir ist jedoch die frühzeitige klinische Diagnose einer echten Influenza A oder B.

Bisher ist, anders als für die Impfung, eine Reduktion von Komplikationen und Sterblichkeit in der Gruppe der Risikopatienten nicht belegt. Die Wirksamkeit setzt einen fehlerfreien Gebrauch des Diskhalers voraus, was eine hinreichende Schulung des Patienten bedingt. Die Daten zur Influenza B sind spärlich.

Die Behandlung mit Zanamivir ist, außer in besonderen Fallkonstellationen (z.B. bei Patienten, die aufgrund individueller Unverträglichkeit nicht geimpft werden können oder bei einer Epidemie mit nachgewiesenem Virusshift) nicht zweckmäßig.

☒ **Kosten**

Die fünftägige Anwendung von Zanamivir (zweimal täglich zwei Inhalationen) dient der Behandlung der aktuellen Infektion und bietet, anders als die Impfstoffe, keinen Schutz vor einer erneuten Infektion in der gleichen Saison.

Zur Prophylaxe ist Zanamivir in Deutschland nicht zugelassen und kann eine Gripeschutzimpfung nicht ersetzen.

Kosten der einmaligen Behandlung

	Packungsgröße	Kosten pro Behandlung (DM)
Relenza [®] (nur Behandlung)	5 x 4 Einzeldosen	58,19

Stand: 14.01.2000

Die Änderung der Richtlinien tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Köln, den 16. Februar 2000

Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende

Jung

Beschluss wurde aufgehoben