

Therapiehinweis gemäß Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien

Lamivudin (z. B. Zeffix®)

Indikation

In Deutschland ist Lamivudin zur Behandlung der Hepatitis B seit 1. September 1999 unter dem Namen Zeffix® im Handel.

Das Medikament ist zur Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit chronischer Hepatitis B und einer nachweisbaren Virus-Replikation

- mit einer dekompensierten Lebererkrankung
oder
- mit einer histologisch nachgewiesenen aktiven Leberentzündung und/oder Fibrose
zugelassen.

Die europäische Zulassungsbehörde genehmigte das Inverkehrbringen „unter besonderen Bedingungen“, da über Virusmutationen, die durch Lamivudin induziert werden, und über Subpopulation von Patienten, die mit dem Pre-core-Mutanten des Hepatitis B infiziert sind, nur wenige Daten vorliegen. Der Hersteller muss zusätzliche Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorlegen.

Wirkungen

Lamivudin ist ein Nukleosidanalogue, das die Replikation des Hepatitis B-Virus unterdrückt. Es wird von infizierten und nichtinfizierten Zellen zum pharmakologisch wirksamen Triphosphat metabolisiert. Der Stoff wirkt als Substrat für die virale Polymerase des HBV. Die Bildung weiterer viraler DNS wird durch den Einbau von Lamivudin-Triphosphat in die DNS-Kette und dem daraus folgenden Abbruch der Kette blockiert. Auswirkungen auf den DNS-Gehalt von Säugetierzellen sind nur gering.

Wirksamkeit

In Placebo-kontrollierten Studien wurde durch eine einjährige Behandlung mit Lamivudin die HBV-DNS-Replikation signifikant unterdrückt, die ALT-Werte normalisiert und eine HBeAg-Serumkonversion induziert (16 bis 18 % der Patienten), die Histologie verbessert und das Fortschreiten der Fibrose verzögert.

Bei Patienten, bei denen während der Behandlung keine HBeAg-Serumkonversion eintrat, führte das Absetzen von Lamivudin innerhalb von zwei bis sechs Monaten zu einer Wiederkehr der HBV-Replikation sowohl mit einem Anstieg des HBV-DNS als auch mit einem Anstieg der Serumaminotransferase.

Bei Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung wurden keine Placebo-kontrollierten Studien durchgeführt. Daten aus unkontrollierten Studien bei dieser Patientengruppe, bei der Lamivudin vor, während und nach einer Lebertransplantation verabreicht wurde, zeigten einen hemmenden Effekt auf HBV-DNS-Spiegel (51 bis 75 % der Patienten) und eine Normalisierung der Serumaminotransferase (63 bis 83 % der Patienten).

Bei Patienten, die auf Interferon nicht ansprachen, wurden ähnliche Ergebnisse erzielt wie bei nicht vorbehandelten Patienten.

Zur Zeit liegen keine Daten über die Wirksamkeit von Lamivudin bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-D- oder Hepatitis-C-Infektion vor.

Es fehlen zur Zeit noch Daten zum Nutzen der Therapie, wie endgültige Ausheilung der Hepatitis, Aufhalten der Krankheitsprogression bis zur Zirrhose und damit Reduktion der Transplantationsbedürftigkeit sowie die Verhinderung von primären Lebertumoren.

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Nach Absetzen von Lamivudin ist es zur Exazerbation der Hepatitis gekommen.

Bei längerer Therapiedauer sind HBV-Subpopulationen mit reduzierter Empfindlichkeit auf Lamivudin (YMDD-HBV-Mutanten) identifiziert worden. Die Häufigkeit nimmt mit der Dauer der Behandlung zu; ca. 20 % nach einem Jahr und ca. 50 % nach drei Jahren, bei immunsupprimierten Patienten auch höher. Die klinische Bedeutung dieser Mutanten im Langzeitverlauf ist bisher nicht vollständig geklärt. Das Vorgehen bei Auftreten von Resistenzen ist bisher nicht standardisiert.

Die Substanz erwies sich als relativ gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen waren allgemeines Krankheitsgefühl und Müdigkeit, Infektionen der Atemwege, Rachen- und Tonsillen-Beschwerden, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöe. Während der Stillzeit wird die Anwendung nicht empfohlen. Auch während der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Therapie sollte von einem Arzt mit Erfahrungen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis B begonnen werden.

Bei nicht vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis B und kompensierter Lebererkrankung gilt die Gabe von Interferon alpha weiterhin als Therapie der Wahl. Die erzielbare HBeAg-Serumkonversionsrate liegt hier mit 30 bis 40 % doppelt so hoch wie mit Lamivudin (16 bis 18 %). Nach derzeitigem Kenntnisstand sollte ein Therapieversuch mit Lamivudin insbesondere dann in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung mit Interferon erfolglos war oder Kontraindikationen gegen diese Behandlung vorliegen, wie fortgeschrittene Leberzirrhose (\geq Child B) insbesondere bei geplanter Lebertransplantation. Der Nutzen einer gleichzeitigen Behandlung mit Lamivudin und Interferon- α im Vergleich zur Behandlung mit Lamivudin allein ist derzeit nicht geklärt und Gegenstand der klinischen Forschung.

Die Beendigung der Langzeittherapie ist angezeigt

1. bei zuvor HBeAg-positiven Patienten mit Serokonversion (Verlust von HBeAg und HBV-DNS und Nachweis von HBeAg-Antikörpern) sowie beim Vorliegen von Hinweisen für einen Verlust der Wirksamkeit (persistierende Wiederkehr der Serum-ALT und HBV-DNS auf Werte wie vor der Behandlung, Verschlechterung der Leberhistologie oder anderen Anzeichen einer Hepatitis).
2. bei Patienten mit YMDD-HBV-Mutation, bei denen die HBeAg-Serokonversion eingetreten ist oder bei denen ein Verlust der Wirksamkeit nachgewiesen wurde (Wiederanstieg virologischer und serologischer Parameter auf das Niveau vor Therapiebeginn).

Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Zeffix® liegen bei ca. 3.500,00 DM.

Demgegenüber kostet die sechsmonatige Behandlung mit den in Deutschland zugelassenen Alpha-Interferonen zwischen 10.000,00 DM und 19.000,00 DM.

Kosten für Zeffix®

Dosierung lt. Fachinformation: 100 mg/d

Zeffix®	100 mg/d	808,68 DM (84 St.)	3.500,00DM/pro J.
---------	----------	--------------------	-------------------

Kosten für Intron A®

Dosierung lt. Fachinformation: 5 – 10 Mio. I.E. 3x pro Woche für 4 - 6 Monate

Intron A® Pen 30 Mio. I.E.	3x pro Woche 5 Mio. für 26 Wochen	9.960,00 DM
Intron A® Pen 60 Mio. I.E.	3x pro Woche 10 Mio. für 26 Wochen	19.030,00 DM

Kosten für Roferon A®

Dosierung lt. Fachinformation: 2,5 – 5 Mio. I.E. pro m² Körperoberfläche
5 – 10 Mio. I.E./ 3x pro Woche für 4 - 6 Monate

Roferon A® 4,5 Fertigspritzen	3x pro Woche 4,5 Mio. für 26 Wochen	9.400,00 DM
Roferon A® 9 Fertigspritzen	3x pro Woche 9 Mio. für 26 Wochen	16.550,00 DM

Stand: 27. November 2000

Köln, den 11. Dezember 2000

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende

Jung