

**Beschlüsse zu den Arzneimittel-Richtlinien/ Anlage 4**

Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR

<b>Beschlüsse zu den Arzneimittel-Richtlinien/ Anlage 4</b>	1
Adalimumab	2
Atypische Neuroleptika	12
Azathioprin	18
Becaplermin	21
Botulinumtoxin A und B	24
Celecoxib	29
Epoetin	33
Etanercept	36
Imiglucerase	39
Infliximab bei Rheumatoider Arthritis	43
Infliximab bei Morbus Crohn	46
Inhalierbares, kurzwirksames Humaninsulin (Exubera®)	49
Leflunomid	54
Montelukast	62
Oseltamivir	68
Omalizumab	73
Palivizumab	80
Pimecrolimus	83
Raloxifen	88
Repaglinid	90
Sitagliptin	92
Somatropin Wachstumshormon	99
Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger	100
Tacrolimus	104
Teriparatid	108
Thiazolidindione („Glitazone“)	113
Tibolon	116
Zanamivir	120

## Adalimumab

(Humira®)

Beschluss vom: 21.11.2006  
In Kraft getreten am: 12.07.2007  
BAnz. 2007 Nr. 126; 11. Juli 2007, S. 6932

Bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) sollen möglichst früh mit Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs = „Basistherapeutika“) behandelt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass hierdurch die Prognose der RA günstig beeinflusst wird und dass dieses Vorgehen entscheidend zum Erhalt der Funktion und zur Verminderung späterer Funktionseinschränkungen beiträgt.

Die Behandlung mit TNF-alpha-Hemmern stellt dabei eine Alternative zur Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis oder Arthritis psoriatica dar, wenn eine Therapie mit allen individuell indizierten DMARDs und deren Kombinationen, mindestens jedoch 2 einschließlich Methotrexat (MTX) - soweit keine Kontraindikationen dafür vorliegen - bis zur individuell angezeigten Höchstdosis (in der Regel 20 bis 25 mg pro Woche, ggf. als Injektion und ggf. Folsäure- bzw. Folinsäurepräparate), erfolglos geblieben ist. Diese müssen lange genug (in der Regel je nach DMARD mindestens jeweils 3 bis 6 Monate) in adäquater Dosis und unter fachlich kompetenter Überwachung eingesetzt worden sein.

Für einen breiten Einsatz von Adalimumab als erstes DMARD bei neu diagnostizierter Rheumatoider Arthritis fehlen derzeit u. a. evaluierte prädiktive Faktoren für den Krankheitsverlauf, die eine ausreichend sichere Auswahl der Patienten mit schwerer progressiver Arthritis in frühen Krankheitsstadien ermöglichen würde. In der Regel ist die Primäranwendung daher bei der derzeitigen Studienlage nicht angezeigt. Bei seltenen individuellen Besonderheiten (Kontraindikationen gegen alle DMARDs oder hohe Krankheitsprogression) kann ein frühzeitiger Einsatz von TNF-alpha-Hemmern angemessen sein.

Bei der Wahl eines TNF-alpha-Hemmers können aus medizinisch-therapeutischer Sicht aufgrund der derzeitigen Studienlage oder evidenzbasierter Leitlinien bei der Indikation Rheumatoide Arthritis keine allgemeinen Prioritäten gesetzt werden. Bei der Indikation Psoriasis-Arthritis ist der unterschiedliche Zulassungsstatus bzgl. der Hautmanifestation der Psoriasis zu beachten, insbesondere da die Zulassung von Etanercept und Infliximab die Anwendung bei Arthritis psoriatica und bei therapieresistenter mittelschwerer bis schwerer Plaque psoriasis abdeckt. Die voraussichtlichen Therapiekosten für das ausgewählte Präparat stellen damit bei Beginn einer TNF-alpha-Therapie den wesentlichen Gesichtspunkt bei der Produktwahl dar.

Davon kann abgewichen werden, wenn individuelle klinische Faktoren (z.B. Neben- und Wechselwirkungen) bzw. die spezifischen Eigenschaften oder die Anwendungsmodalitäten des Arzneimittels eine nachvollziehbare Kontraindikation darstellen oder die bevorzugte Anwendung im Einzelfall begründen. Auch die Praxisausstattung (z.B. Lagerungsmöglichkeit für Infusionen und Nachüberwachung beim Einsatz von Infliximab) begründet keine unwirtschaftliche Produktwahl.

Ein Ansprechen auf die Therapie ist bereits nach 1 bis 2 Wochen zu erwarten. Soweit auch nach 3 Monaten kein deutliches klinisches Ansprechen (klinische Symptomatik, DAS-Score, Labor) zu verzeichnen ist, ist die Therapie mit Adalimumab abzusetzen.

Eine Dosiserhöhung durch Verkürzung des Intervalls auf wöchentlich 40 mg bei Patienten mit einer Adalimumab-Monotherapie ist in der Regel unwirtschaftlich.

**☒ Kosten (Stand 15.03.2007)**

„Biologika“  
Adalimumab:

Dosierung	Wirkstoff	Jahrestherapiekosten / Kosten pro Infusion *	Dosiseskalationsbehandlung
			Jahrestherapiekosten / Kosten pro Infusion**
40 mg 14-tägig	Adalimumab	22.848,00 € / 878,77 €	45.696,00 € / 878,77 €

\* Kosten für MTX (s. u.) sind noch hinzuzurechnen.

\*\* Patienten, die ausschließlich mit Adalimumab (Monotherapie) behandelt werden und nur unzureichend auf die Therapie ansprechen, könnten von einer Dosiserhöhung auf 40 mg wöchentlich profitieren.

Beispiel Etanercept bei Erwachsenen:

Dosierung	Wirkstoff	Kosten pro Injektion	Jahrestherapiekosten
25 mg / 2 x pro Woche s. c.	Etanercept	227,82 € <b>N3; 8 Amp.</b>	23.693,00 €
25 mg / 2 x pro Woche s. c.	Etanercept	219,66 € <b>N3; 24 Amp.</b>	22.845,00 €
50 mg / 1 x pro Woche	Etanercept	439,33 €	22.845,00 €

Beispiel Infliximab bei der Indikation Rheumatoide Arthritis

Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht	Wirkstoff	Jahrestherapiekosten / Kosten pro Infusion 3 mg pro kg Körpergewicht	Dosiseskalationsbehandlung**	
			Jahrestherapiekosten 7,5 mg pro kg Körpergewicht alle 8 Wochen	Jahrestherapiekosten 3 mg pro kg Körpergewicht alle 4 Wochen
Bis 66 kg KG	Infliximab	13.635,00 €* / 1.704,39 €  2 Durchstechflaschen pro Infusion	29.484,00 € / 4.212,03 €  5 Durchstechflaschen pro Infusion	23.861,00 € / 1.704,39 €  2 Durchstechflaschen pro Infusion
Bis 100 kg KG	Infliximab	20.061,00 €* / 2.507,64 €	41.415,00 € / 5.916,42 €	35.107,00 € / 2.507,64 €

		3 Durchstechflaschen pro Infusion	7 Durchstechflaschen pro Infusion bis 93 kg KG	3 Durchstechflaschen pro Infusion
Bis 133 kg KG	Infliximab	27.270,00 €/3.408,78 €	58.968,00 €/8.424,06 €	47.723,00 €/3.408,78 €
		4 Durchstechflaschen pro Infusion	10 Durchstechflaschen pro Infusion	4 Durchstechflaschen pro Infusion

\*Die Berechnung erfolgte für das 1. Jahr mit 8 Infusionen Remicade. 0. – 2. – 6. – 14. – 22. – 30. – 38. – 46. KW, im 2. Jahr können sich die Kosten bei gleich bleibender Dosierung reduzieren (Infusion alle 8 Wochen = 6-7 Infusionen/ Jahr statt 8 im 1. Jahr).

\*\* Zeigt ein Patient ein unzureichendes Ansprechen nach 12 Wochen oder verliert er das Ansprechen nach dieser Zeit kann eine Dosisescalationsstrategie gewählt werden mit schrittweiser Erhöhung der Dosis bis zu einem Maximum von 7,5 mg/kg alle 8 Wochen bzw. es wird das Dosierungsintervall verkürzt auf 4 Wochen (3 mg). Die Berechnung erfolgte für die maximale Dosierung. Kosten für MTX (s. u.) sind noch hinzuzurechnen.

### Beispiel Infliximab bei Arthritis psoriatica bei Erwachsenen 5 mg pro kg Körpergewicht:

Dosierung	Wirkstoff	Kosten pro Infusion	Jahrestherapiekosten
Bis 60 kg KG 3 Durchstechflaschen pro Infusion	Infliximab	2.507,64 €	20.061,00 €* Anlagen-Version ist nicht mehr verfügbar
Bis 80 kg KG 4 Durchstechflaschen pro Infusion	Infliximab	3.409,00 € (Basis 2 x 2)	27.272,00 €* Anlagen-Version ist nicht mehr verfügbar
Bis 100 kg KG 5 Durchstechflaschen pro Infusion	Infliximab	4.212,00 € (Basis 3 und 2 Amp.)	33.696,00 €* Anlagen-Version ist nicht mehr verfügbar

\*Die Berechnung erfolgte für das 1. Jahr mit 8 Infusionen Infliximab. 0. – 2. – 6. – 14. – 22. – 30. – 38. – 46. KW, im 2. Jahr reduzieren sich die Kosten (Infusion alle 8 Wochen = 6-7 Infusionen/ Jahr statt 8 im 1. Jahr).

Kosten für MTX (s. u.) sind noch hinzuzurechnen.

### Beispiel Anakinra bei Rheumatoider Arthritis<sup>1</sup>

Dosierung	Wirkstoff	Kosten pro Injektion	Jahrestherapiekosten
100 mg / 1 x tgl. s.c.	Anakinra	38,62 €	14.096,00 €* Anlagen-Version ist nicht mehr verfügbar

\* Kosten für MTX (s. u.) sind noch hinzuzurechnen.

<sup>1</sup> keine Zulassung für Arthritis psoriatica.

„Klassische Basistherapeutika / DMARDs“

Beispiel MTX:

Dosierung MTX/ Woche	Wirkstoff	Kosten für MTX bezogen auf den FB*	Dosierung Folsäure/ Woche	Wirkstoff	Jahrestherapie- kosten MTX und Folsäure ca.
7,5 mg	MTX	75,00 €	5 mg	Folsäure	84,00 €
15 mg	MTX	150,00 €	10 mg	Folsäure	169,00 €

\* FB = Festbetrag

Beispiel Sulfasalazin<sup>2</sup>:

Dosierung	Wirkstoff	Jahrestherapiekosten bezogen auf den FB
2,0 g/d	Sulfasalazin	379,00 €

Beispiel Leflunomid:

Dosierung	Wirkstoff	Jahrestherapiekosten
10 mg/d	Leflunomid	949,00 €
20 mg/d	Leflunomid	1332,00 €

---

<sup>2</sup> keine Zulassung für Arthritis psoriatica

## ☒ Indikation

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper.

Adalimumab ist zugelassen zur Behandlung

- - der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich MTX, angesprochen haben, - der schweren, aktiven und progressiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt wurden,
- - der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf die vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika angesprochen haben,
- - der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

Die Anwendung erfolgt in der Dosis von 40 mg durch subkutane Selbstinjektion alle 2 Wochen, in der Regel in Kombination mit MTX.

Die Therapie sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (in der Regel von einem internistischen Rheumatologen) eingeleitet und u. a. anhand valider Messinstrumente (z.B. bei Rheumatoider Arthritis; Disease Activity Score [DAS]-Score) überwacht werden.

## ☒ Wirkungen

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion als Entzündungsmediator. Es beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden.

## ☒ Wirksamkeit bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit von Adalimumab wurde in mehreren randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien der Phase III untersucht.

In zwei Studien wurde Adalimumab kombiniert mit MTX bei 271 Patienten über 24 Wochen („ARMADA“- Studie) bzw. bei 619 Patienten über 52 Wochen in unterschiedlichen Dosierungen gegenüber MTX und Placebo geprüft. Bei einer – auch in anderen Studien wirksamsten - Dosis von 40 mg jede 2. Woche war laut Fachinformation, nach den Parametern des American College of Rheumatology (ACR: obligatorisch Reduzierung der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke zzgl. 3 von 5 weiteren Kriterien), eine 20-prozentige Verbesserung nach 24 Wochen bei 65% (ARMADA) bzw. 59% (Studie mit 619 Patienten nach 52 Wochen) zu verzeichnen, ein ACR 50-Ansprechen bestand nach 24 Wochen bei 2% (ARMADA) bzw. 42% (619 Patienten nach 52 Wochen), ein ACR 70-Ansprechen (weitgehende Remission der entzündlichen Symptomatik) wurde bei 24% (ARMADA) bzw. 23% (619 Patienten nach 52 Wochen) beobachtet.

Diese Ergebnisse waren jeweils signifikant überlegen gegenüber MTX als Monotherapie ( $p < 0,001$ ). Vergleichbare Ergebnisse lagen auch nach 52 Wochen vor. Zu diesem Zeitpunkt waren auch signifikant weniger Gelenkerosionen und eine statistisch signifikante Differenz beim Behinderungsgrad zu verzeichnen.

In einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie bei 636 Patienten wurde über 24 Wochen die Fortführung der bestehenden Basistherapien (MTX, Leflunomid, Hydro-

xychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze) sowie von niedrigdosiertem Cortison mit einerseits Placebo sowie andererseits Adalimumab (40 mg alle 2 Wochen) verglichen. Im Beobachtungszeitraum lag die ACR-20-Ansprechraten unter der jeweiligen Basistherapie alleine bei 35%, unter Basistherapie plus Adalimumab bei 53%.

In einer weiteren Studie wurden 544 Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit Adalimumab als Monotherapie behandelt. Erlaubt waren stabile Kortisondosen von bis zu 10 mg Prednisolon. Die Ansprechraten waren in dieser Studie bei globaler Betrachtung niedriger als in den Studien, in denen Adalimumab kombiniert mit MTX eingesetzt wurde.

Schließlich wurde in einer Studie über 2 Jahre der Einsatz von Adalimumab, Adalimumab + MTX und MTX bei MTXnaiven-Patienten mit mäßiger bis schwerer Rheumatoider Arthritis untersucht. Diese Studie ergab lt. Fachinformation signifikant höchste ACR-Ansprechraten für die Kombination MTX/Adalimumab, das Ansprechen beider Monotherapien war ähnlich, bei der radiologischen Progression zeigte sich ein signifikanter Vorteil beim Vergleich der Monotherapien für Adalimumab.

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Psoriasis-Arthritis wurde Adalimumab in 2 placebokontrollierten Studien (313 bzw. 100 Patienten) untersucht. Die Überlegenheit gegenüber Placebo war deutlich, allerdings sprachen etwas weniger Patienten an als bei der Indikation Rheumatoide Arthritis.

Unter der Therapie mit Adalimumab wurde eine höhere Rate von Autoantikörpern wie ANA festgestellt. Substanzspezifische Antikörper gegenüber Adalimumab finden sich gehäuft bei Patienten, die Adalimumab ohne MTX erhielten, eine abschließende klinische Bewertung dieser Beobachtungen ist noch nicht möglich.

Die klinisch relevante Frage, ob der Zusatz von Adalimumab bei unzureichender Wirksamkeit von MTX wirksamer ist als eine Kombination von MTX mit einem zweiten konventionellen DMARD wurde bisher nicht geprüft, ebenso fehlen direkte Vergleiche mit anderen TNF-alpha-Hemmern.

#### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Beim Einsatz von Adalimumab treten als Nebenwirkungen gehäuft Schmerzen und Lokalreaktionen am Injektionsort, Infektionen der oberen Atemwege, sowie Laborwertveränderungen (Abfall der Hämoglobinkonzentration, Hyperlipidämie, Anstieg einzelner Leberenzyme u. a.) und Exantheme auf.

Die klinische Relevanz der vollständig „humanen“ Struktur des Antikörpers Adalimumab bezüglich z.B. Antigenität bzw. Antikörperbildung und Wirksamkeit ist derzeit nicht beurteilbar.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Adalimumab werden erhöhte Raten für das Auftreten von Lymphomen und von gravierenden, auch letal endenden Infektionen diskutiert. Ergebnisse einer Metaanalyse zu den TNF-alpha- Antikörpern Infliximab und Adalimumab ergeben, dass ein Risiko für die Entwicklung von malignen Neoplasien zumindest unter hohen Dosierungen vorliegen könnte. In Studien findet sich eine um das 2- bis 6-fache erhöhte Inzidenz von Lymphomen (insbesondere Non-Hodgkin-Lymphomen) unter TNF-Blockern. Bisher ist nicht geklärt, inwieweit dies auf die bei lange bestehender und aktiver RA erhöhte Lymphominzidenz zurückzuführen ist. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann ein mit der Behandlung mit Adalimumab verbundenes mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen oder anderen malignen Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Schwerwiegende Infektionen traten bei mit Adalimumab behandelten Patienten gehäuft gegenüber Placebo auf (4.2 vs. 1.9 pro 100 Patientenjahre). Wurden diese standardisiert (altersadjustiert zu erwartenden Häufigkeiten, basierend auf historischen Daten), konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den mit Adalimumab behandelten und den mit Placebo behandelten Patienten nicht nachgewiesen werden. Auch wurden Sepsis und opportunistische Infektionen, teilweise mit tödlichem Ausgang, in Zusammenhang mit der Behandlung mit Adalimumab beschrieben.

Das Auftreten von Tuberkulose (oft disseminiert oder extrapulmonal bei Diagnosestellung) wurde unter Adalimumab-Therapie lt. FDA-Review in den Studien bei 13 Patienten beobachtet. Bei geplanter oder durchgeführter Therapie mit Adalimumab müssen die Patienten, in Hinblick auf Infektionen einschließlich Tuberkulose, vor, während und fünf Monate nach Behandlung mit Adalimumab engmaschig überwacht werden. Vor Beginn der Behandlung mit Adalimumab müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive (latente) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Wird eine aktive Tuberkulose oder eine andere nicht beherrschte Infektion diagnostiziert, darf Adalimumab nicht eingesetzt werden. Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Adalimumab eine geeignete Tuberkulose-Prophylaxe entsprechend nationalen Empfehlungen durchgeführt werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Adalimumab-Therapie besonders sorgfältig abgewogen werden.

Mögliche Zusammenhänge bestehen zwischen Adalimumab und demyelinisierenden Erkrankungen (u. a. Multiple Sklerose) sowie dekompensierter Herzinsuffizienz. Adalimumab sollte daher bei demyelinisierenden Erkrankungen und leichter Herzinsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden. Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz Klasse III (Aufreten von Beschwerden bei geringer Belastung) und Klasse IV (Symptomatik in Ruhe) der New York Heart Association stellt eine Kontraindikation dar.

Allergische Reaktionen wurden unter Adalimumab in den klinischen Studien bei ca. 1 % der Patienten beobachtet. In der klinischen Anwendung traten zudem sehr selten anaphylaktische Reaktionen auf. Über das Auftreten kutaner Vaskulitiden wurde berichtet.

Nebenwirkungen des hämatologischen Systems bis hin zur relevanten Zytopenie wurden im Kontext der Gabe von Adalimumab berichtet, der kausale Zusammenhang ist nicht gesichert.

Die Kombination von Adalimumab mit Anakinra wird nicht empfohlen.

Mit Adalimumab behandelten Frauen im gebärfähigen Alter wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab fortzuführen.

Die Gabe von Adalimumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.



## Literatur-Update 2006:

1.	Bansback NJ, Young A, Brennan A The NICE reappraisal of biologics in 2005: what rheumatologists need to know Rheumatology (Oxford). 2005 Jan;44(1):3-4
2.	Bennett AN, Peterson P, Zain A, Grumley J, Panayi G, Kirkham B Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure Rheumatology (Oxford). 2005 Aug;44(8):1026-31
3.	Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials JAMA. 2006 May 17;295(19):2275-85
4.	Brandt J, Braun J Anti-TNF-alpha agents in the treatment of psoriatic arthritis Expert Opin Biol Ther. 2006 Feb;6(2):99-107
5.	Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment Arthritis Rheum. 2006 Jan;54(1):26-37
6.	Crum NF, Lederman ER, Wallace MR Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists Medicine (Baltimore). 2005 Sep;84(5):291-302
7.	EMA: European Public Assessment Report EPAR Humira, Abfrage 24.05.2006
8.	Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis BMJ. 2006 Jan 21;332(7534):152-5
9.	Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne PA. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis Ann Rheum Dis. 2006 Jun;65(6):746-52
10.	Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, Dougados M, Emery P, Keystone EC, Klareskog L, Mease PJ Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005 Ann Rheum Dis. 2005 Nov;64 Suppl 4:iv2-14
11.	Gladman DD Traditional and newer therapeutic options for psoriatic arthritis: an evidence-based review Drugs. 2005;65(9):1223-38
12.	Geletka RC, St Clair EW Infliximab for the treatment of early rheumatoid arthritis Expert Opin Biol Ther. 2005 Mar;5(3):405-17
13.	Hallert E, Husberg M, Skogh T Costs and course of disease and function in early rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up (the Swedish TIRA project)

	Rheumatology (Oxford). 2006 Mar;45(3):325-31
14.	Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel Semin Arthritis Rheum. 2005 Jun;34(6):819-36
15.	Ledingham J, Deighton C British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001) Rheumatology (Oxford). 2005 Feb;44(2):157-63
16.	Machold K Chronische Polyarthritis (Früharthritis) J. Miner Sotffwechs 2005, 12(2), 48-51
17.	Management der frühen rheumatoiden Arthritis Klinische Leitlinie im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie Überarbeitung Juli 2004
18.	Manger B, Michels H, Nüsslein HG, Schneider M, Sieper J und die Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie Neufassung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich- rheumatischen Erkrankungen März 2006. <a href="http://www.dgrh.de/Uploads/dgrhcontent/m1/k1/doc/Neufassung%20anti-TNF-Ther%20%20030406.pdf">http://www.dgrh.de/Uploads/dgrhcontent/m1/k1/doc/Neufassung%20anti-TNF-Ther%20%20030406.pdf</a>
19.	Mease PJ, Antoni CE Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers Ann Rheum Dis. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii78-82
20.	Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial Arthritis Rheum. 2005 Oct;52(10):3279-89
21.	Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I Adalimumab for treating rheumatoid arthritis (Review) The Cochrane Collaboration 2006
22.	Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI, Georgiadis AN, Drosos AA Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. Ann Rheum Dis. 2006 Feb;65(2):257-60
23.	Roberts LJ, Cleland LG, Thomas R, Proudman SM Early combination disease modifying antirheumatic drug treatment for rheumatoid arthritis Med J Aust. 2006 Feb 6;184(3):122-5
24.	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRH) zum Artikel Bongartz et al.: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies in JAMA Mai 17, 2006, Vol. 295, No 19, 2275-85 <a href="http://www.dgrh.de/Uploads/dgrhcontent/m1/k1/doc/Stellungnahme%20zum%20Artikel%20Bongartz%20et%20al_%20JAMA.pdf">http://www.dgrh.de/Uploads/dgrhcontent/m1/k1/doc/Stellungnahme%20zum%20Artikel%20Bongartz%20et%20al_%20JAMA.pdf</a>

25.	Tobin AM, Kirby B TNF alpha inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis BioDrugs. 2005;19(1):47-57
26.	Weaver AL, Lautzenheiser RL, Schiff MH, Gibofsky A, Perruquet JL, Luetkemeyer J, Paulus HE, Xia HA, Leff JA The RADIUS Investigators. Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: results from the RADIUS observational registry Curr Med Res Opin. 2006 Jan;22(1):185-98”

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## Atypische Neuroleptika

Beschluss vom: 13.05.2002

In Kraft getreten am: 22.06.2002

BAnz. 2002, Nr. 112 vom 21. Juni 2002, S. 13 580

### ☒ Indikation

Eine allgemein gültige Definition eines „atypischen“ Neuroleptikums gibt es nicht. Zu den Charakteristika werden im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika u.a. ein geringeres Risiko akuter und chronischer, überwiegend extrapyramidaler Bewegungsstörungen, eine höhere Effektivität in der Behandlung so genannter Negativsymptome sowie von (gegenüber klassischen Neuroleptika) therapieresistenten schizophrenen Psychosen gezählt. Für diesen Hinweis werden als "atypisch" Substanzen bezeichnet, die so von Herstellern und in der Fachliteratur klassifiziert werden.

Dazu gehören zurzeit:

Amisulprid (z.B. Solian<sup>®</sup>), Clozapin (z.B. Clozapin-neuraxpharm<sup>®</sup>, Elcrit<sup>®</sup> oder Leronex<sup>®</sup>), Olanzapin (z.B. Zyprexa<sup>®</sup>), Quetiapin (z.B. Seroquel<sup>®</sup>), Risperidon (z.B. Risperdal<sup>®</sup>). Zotepin (z.B. Nipolept<sup>®</sup>) wird überwiegend nicht den atypischen Neuroleptika zugeordnet.

Die meisten Präparate sind nur in oraler Darreichung im Handel, Leronex<sup>®</sup> und Zyprexa<sup>®</sup> sind auch als Injektionslösung verfügbar.

Zugelassene Indikationen sind die Behandlung akuter und/oder chronischer Formen schizophrener Psychosen. Das bei schizophrenen Psychosen nur für chronische Krankheitszustände und Rezidivprophylaxe zugelassene Risperidon ist zudem für die Indikationen chronische Aggressivität und psychotische Symptome bei Demenz und Verhaltensstörungen in Form von Impulssteuerungsstörungen mit selbst-/ fremdaggresivem oder behandlungsbedürftigem störenden Verhalten bei Intelligenzmindering oder Intelligenz im unteren Normbereich zugelassen.

### ☒ Wirkung

Die spezifischen therapeutischen Charakteristika sowie das besondere Nebenwirkungsprofil der atypischen Neuroleptika scheinen durch die Blockade D<sub>2</sub>-artiger (= D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>- und D<sub>4</sub>-) Dopamin-Rezeptoren, ihre Affinität zu verschiedenen 5-HT- bzw. mACh-Rezeptoren und deren Relation zueinander, verbunden mit topographisch bevorzugten Bindungen, hervorgerufen zu werden. Die Interaktion mit weiteren Neuronensystemen und Rezeptoren dürfte substanzspezifische Effekte bewirken.

### ☒ Wirksamkeit

In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit der atypischen Neuroleptika untersucht, wobei die überwiegende Anzahl der Studien vergleichend zu Haloperidol durchgeführt wurden. Global wird angeführt, dass die antipsychotische Wirksamkeit der atypischen Neuroleptika bezüglich der sog. Positivsymptomatik (Wahn, Halluzinationen, Verhaltensstörungen etc.) vergleichbar derjenigen von Haloperidol sei, wohingegen die sog. Negativsymptomatik (Affektverflachung, Anhedonie, Antriebsstörung, sozialer Rückzug etc.) von einigen Präparaten signifikant besser beeinflusst

werde. Das Nebenwirkungsprofil wird als günstiger dargestellt. Klinisch relevante Unterschiede einzelner Präparate sind dabei zu beachten.

**Amisulprid** ist ein substituiertes Benzamid mit hoher Affinität zu dopaminergen D2- und D3-Rezeptorsubtypen, die dosisabhängig insbesondere im limbischen System und weniger striatal ausgeprägt ist. Eine Affinität zu anderen Rezeptoren besteht nicht. Es wurde in mehreren doppelblinden Vergleichsstudien bei Patienten mit akuter schizophrener Symptomatik (Exazerbationen, akute Schizophrenien) und mit chronischer, stabiler Negativsymptomatik gegen Placebo, Haloperidol, Flupentixol und Risperidon verglichen. Bezüglich der Wirkung auf die Positivsymptomatik war Amisulprid dem Haloperidol und Flupentixol bei signifikant weniger Nebenwirkungen und dem Risperidon bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil vergleichbar, insbesondere traten weniger extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (EPS) auf. Bei Patienten mit chronisch schizophrener Negativsymptomatik zeigte sich unter Amisulprid eine signifikante Besserung im Vergleich zu Placebo, eine Änderung der positiven Symptome war bei dieser Patientengruppe allerdings nicht signifikant.

**Clozapin** ist ein Dibenzodiazepin mit einem vielfältigen Rezeptorprofil. Es gilt als Prototyp eines atypischen Neuroleptikums und steht seit Jahren zur Verfügung. Wegen des gehäuften Auftretens von Agranulozytosen darf Clozapin allerdings nur unter der Einschränkung einer kontrollierten Anwendung eingesetzt werden, wenn Patienten auf andere vergleichbare Medikamente nicht ansprechen oder sie diese nicht vertragen [Fachinfo]. Es besitzt einen besonderen Stellenwert in der Behandlung von Patienten, die unter untolerierbaren EPS leiden. Auch die antipsychotische Wirksamkeit bei einer selektierten Gruppe therapierefraktärer Patienten war in einer Dosierung von bis zu 900 mg/d im Vergleich zu Chlorpromazin (bis zu 1800 mg/d) besser, außerdem zeigten sich in einigen Studien Verbesserungen der Negativsymptomatik.

**Olanzapin** ist ein Thienobenzodiazepinderivat und besitzt eine ähnliche chemische Struktur wie Clozapin. Es reagiert mit einer größeren Anzahl von Rezeptorsystemen. In drei placebokontrollierten bzw. Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz zeigte sich eine signifikant überlegene Besserung sowohl der negativen als auch der positiven Symptome akut Erkrankter [Fachinfo]. In der Beeinflussung positiver Symptome war es in einer mittleren und höheren Dosierung (7,5-17,5 mg/d) dem Haloperidol (10-20 mg/d) vergleichbar, wobei die negativen Symptome bei der Hochdosierung (12,5-17,5 mg/d) im Vergleich signifikant reduziert waren. Diese bessere Wirkung auf die Negativsymptome zeigte sich signifikant in der niedrigeren Dosierung (2,5-7,5 mg/d) nur im Vergleich zu Placebo. Extrapyramidale Nebenwirkungen traten unter allen drei Dosierungen seltener als unter Haloperidol auf und waren in der Dosierung von 10 mg Olanzapin nicht höher als bei Placebo. Ungünstig auf die Compliance kann sich eine Gewichtszunahme auswirken. Alle Studienergebnisse müssen wegen der hohen Abbruchraten relativiert werden und lassen keine sicheren Schlussfolgerungen zu.

**Quetiapin** ist ein Dibenzothiazepinderivat. Es interagiert mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitter-Rezeptoren [Fachinfo]. Es ist erst seit Februar 2000 auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar. Die relevanten Studien hatten auffallend hohe Abbruchraten, so dass die Ergebnisse mit Zurückhaltung zu bewerten sind. Vier kontrollierte klinische Doppelblindstudien zur Wirksamkeit bei akut Erkrankten zeigen, dass (im Vergleich zu Placebo) eine signifikante Besserung der Positiv- und Negativsymptomatik nur bei einer Tagesdosis von 750 mg (versus 250 mg)

nachgewiesen wurde. Widersprüchlich ist daher das Ergebnis der Dosisfindungsstudie, der zufolge auch Tagesdosierungen von 150, 300 und 600 mg signifikant wirksamer als Placebo hinsichtlich der Negativsymptomatik waren. Im Vergleich zu Haloperidol zeigte sich Quetiapin hier bezüglich der Positiv- und Negativsymptomatik nicht überlegen. Der Vergleich mit Chlorpromazin (bis 750 mg/d) ließ einen positiven Trend, jedoch keine signifikante Überlegenheit erkennen. Die Wirksamkeit der Langzeitbehandlung mit Quetiapin wurde noch nicht in verblindeten klinischen Studien überprüft [Fachinfo]. Behandlungsbedürftige extrapyramidale Nebenwirkungen wurden nicht häufiger als unter Placebo gesehen. Mundtrockenheit und Schläfrigkeit traten allerdings signifikant häufiger im Vergleich zu klassischen Neuroleptika auf. Der Prolaktinspiegel wird unter Quetiapin nicht erhöht.

**Risperidon** ist ein Benzisoxazolderivat. Es gehört zu den ersten atypischen Neuroleptika. Mehrere Studien erbrachten den Nachweis der Wirksamkeit des Präparates auf die Negativ- und Positivsymptomatik akut erkrankter Schizophrener. Signifikante Besserungen allerdings fraglich klinischer Relevanz wurden gegenüber Haloperidol und Placebo festgestellt, wobei mittlere Dosierungen (4-8 mg/d) offenbar besser zur Behandlung der Negativsymptome geeignet sind, was auch durch eine Metaanalyse im Vergleich zu Haloperidol, Perphenazin und Zuclophenthixol erhärtet wurde.

#### **Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Für das Nebenwirkungsprofil der Neuroleptika sind vermutlich die unterschiedlichen Bindungsprofile der dopaminergen, serotonergen und adrenergen Rezeptoren ausschlaggebend. Ganz im Vordergrund der Nebenwirkungen „typischer“ Neuroleptika stehen die in hohem Prozentsatz auftretenden EPS. Deren Ausprägung wird als eines der entscheidenden Kriterien für die Eingruppierung des Arzneimittels in die Gruppe der atypischen Neuroleptika gesehen. Zwar ist bei diesen die Häufigkeit von EPS deutlich geringer als unter den "typischen" Neuroleptika, doch sind auch bei den atypischen (teilweise dosisabhängig) extrapyramidale Symptome und Spätdyskinesien beschrieben.

Das breite Spektrum sonstiger Nebenwirkungen atypischer Neuroleptika ist stark präparatespezifisch und umfasst sowohl zentralnervöse, als auch kardiovaskuläre, endokrinologische, hämatologische, hepatische, dermatologische und allergische Risiken, die bei einigen Präparaten umfangreiche Vorsichtsmaßnahmen erfordern, bei anderen (Sertindol, z.B. Serdolect®) zum Ruhen der Zulassung geführt haben.

Bei allen atypischen Neuroleptika mit Ausnahme von Clozapin kann es zu Spätdyskinesien und selten zu einem malignen neuroleptischen Syndrom kommen.

Die wichtigsten weiteren Nebenwirkungen sind:

Bei **Amisulprid** können Schlaflosigkeit, Angst, Agitiertheit, Schläfrigkeit und Schwindel sowie gastrointestinale Störungen auftreten. Außerdem kommt es in mäßiger Ausprägung neben EPS zu einem Prolaktinanstieg.

Bei **Clozapin** sind neben der Agranulocytose, die zu den Bedingungen einer kontrollierten Anwendung führte, vor allem das mögliche Auftreten von Krampfanfällen, Gewichtszunahme, Hypersalivation, Sedierung, kardiovaskulären Veränderungen und anticholinergen Symptomen zu beachten. Selten wurden schwere Hypoglykämien beobachtet.

Bei **Olanzapin** gilt dies für anticholinerge Effekte und vor allem Gewichtszunahmen und Schläfrigkeit. Auch wurde in bis zu 10 % der Anwendungen über Schwindelgefühle, Appetitzunahme, periphere Ödeme und orthostatische Hypotonie geklagt.

**Quetiapin** bewirkte häufig (über 10% der Anwendungen) eine Schläfrigkeit, mäßig ausgeprägt (1-10%) kam es zu einer Gewichtszunahme, zu Leukopenien und anticholinergen Symptomen.

Unter **Risperidon** können häufig Schlaflosigkeit, Agitation, Angstzustände und Kopfschmerzen auftreten, seltener auch Somnolenz, Konzentrationsstörungen, sexuelle Störungen, auch kann es ebenfalls zu einer Gewichtszunahme, einem Prolaktinanstieg, und (z. T. dosisabhängig) zu EPS kommen.

Interaktionen mit zentralnervös oder kardial wirksamen Präparaten (Anticholinergika, Sympathomimetika, Antihypertensiva, Antiarrhythmika, Psychopharmaka, Hypnotika, Alkohol, etc.) müssen bei allen atypischen Neuroleptika beachtet werden.

Die Liste der Kontraindikationen umfasst neben der bei allen erwähnten Präparaten zu beachtenden Überempfindlichkeit gegenüber Wirk- oder Inhaltsstoffen:

- bei **Amisulprid** **prolaktinabhängige Tumore, Phäochromozytom, Patienten unter 18 und über 65 Jahren.**
- bei **Clozapin** eine **medikamentöse Blutbildschädigung in der Anamnese (mit Ausnahme durch Zytostatika), Erkrankungen des Blutes oder blutbildenden Systems, akute Vergiftungen mit zentralwirksamen Substanzen, ungenügend kontrollierte Epilepsie, Kreislaufkollaps, vergiftungsbedingte Psychosen und Bewusstseinsstörungen, schwere Herz-, Gallengangs- oder Nierenkrankungen, aktive Lebererkrankungen, Darmatonie.**
- bei **Olanzapin** ein **bekanntes Risiko eines Engwinkelglaukoms.**
- bei **Quetiapin** die **gleichzeitige Verabreichung von Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie HIV-Protease-Hemmern, Antimykotika vom Azol-Typ, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon.**
- bei **Risperidon** eine **bestehende, nicht durch Arzneimittel bedingte Hyperprolaktinämie, Kinder und Jugendliche.**

#### ☒ **Empfehlungen zur Wirtschaftlichkeit und Verordnungsweise**

Kriterien für den differenzialtherapeutischen Einsatz der atypischen und der typischen Neuroleptika resultieren insbesondere aus deren unterschiedlicher Wirksamkeit bezogen auf die Minussymptomatik und die produktive Symptomatik sowie dem jeweiligen Nebenwirkungsprofil.

Eine generelle Bevorzugung der atypischen Neuroleptika ist derzeit nicht begründet, zumal zum gegenwärtigen Zeitpunkt Studien mit einem genügend langen Beobachtungszeitraum und Vergleichsuntersuchungen der atypischen Neuroleptika untereinander fehlen und die Bewertungen der Präparate durch die Fachkreise (Psychiater, Pharmakologen) und die Cochrane Collaboration teilweise kontrovers sind. Das geeignete Präparat muss anhand des Evaluationsstands individuell unter Berücksichtigung patientenspezifischer Besonderheiten ausgewählt werden.

Die therapeutische Breite der Neuroleptika ist wegen deren breitgefächerter Rezeptorenwirkung durch Nebenwirkungen eingeengt. Erregte Patienten mit akuter

psychotischer Symptomatik sind eher mit klassischen Neuroleptika in hohen Dosen zu behandeln.

Der generelle Einsatz der mit sehr viel höheren Kosten verbundenen atypischen Neuroleptika ist bei der Akutbehandlung schizophrener Patienten medizinisch nicht gerechtfertigt.

Er ist am ehesten dann gerechtfertigt, wenn eine starke individuelle Disposition (beispielsweise EPS in der Vorgeschichte) für die Nebenwirkungen der typischen Neuroleptika vorliegt, eine ausgeprägte Negativsymptomatik oder eine Therapieresistenz gegenüber den typischen Antipsychotika besteht. Auch eine absehbar langfristige, kontinuierlich mittel- bis hochpotent erforderliche neuroleptische Therapie spricht für den Einsatz atypischer Neuroleptika, dies trifft auch für Erstmanifestationen einer schizophrenen Psychose zu.

Einschränkungen der Anwendbarkeit der atypischen Neuroleptika resultieren aus dem Fehlen parenteraler Zubereitungen (mit Ausnahme von Clozapin und Olanzapin) und unter dem Gesichtspunkt der Compliance aus der fehlenden Möglichkeit einer Depotmedikation. Auch sind ihre besonderen Nebenwirkungsprofile zu beachten, die sich durchaus ungünstiger als diejenigen der typischen Neuroleptika auswirken können (z.B. Gewichtszunahme). Auf Grund vieler Studien ist jedoch anzunehmen, dass wahrscheinlich die extrapyramidalen Nebenwirkungen neben der fehlenden Krankheitseinsicht den Hauptgrund für eine Non-Compliance der Patienten darstellen.

Für die in der Praxis verbreitet vorliegenden Indikationen wie organische Psychosen, wahnhaftige Störungen, vorübergehende akute Psychosen, psychomotorische Erregungszustände, aber auch Erbrechen, Dyskinesien und Manien liegen derzeit weder eine Zulassung noch umfangreiche Evaluationen vor. Die Anwendung atypischer Neuroleptika bei diesen Erkrankungen bzw. Symptombildern ist somit allenfalls empirisch begründet.

Beim Überwiegen positiver Symptome oder akuten Re-Exazerbationen und starker Erregung sollten in erster Linie typische Neuroleptika eingesetzt werden, die beim Auftreten von Nebenwirkungen durch andere typische (ggfs. auch atypische) Neuroleptika zu ersetzen sind. So könnten beispielsweise früh auftretende EPS das Umsetzen auf ein anderes, niedrigpotentes Neuroleptikum - sofern das Krankheitsbild dies zulässt - oder ansonsten auf ein atypisches Neuroleptikum erforderlich machen. Umgekehrt können die Nebenwirkungen von atypischen Neuroleptika auch den Einsatz von typischen Neuroleptika erforderlich machen. Die durch Erfahrungen gestützte Vermutung, dass Substanzen, die nur in geringem Maße früh einsetzende EPS hervorrufen, auch ein geringes Potenzial zur Auslösung einer Spätdyskinesie besitzen, ist wahrscheinlich richtig, aber nicht gesichert.

Auch bei kurzfristig erforderlicher neuroleptischer Therapie (etwa bei nicht zugelassenen, aber verbreitet praktizierten Indikationsbereichen) ist in der Regel eine Therapie mit typischen Neuroleptika ausreichend und angemessen.



## ☒ Kosten

Die täglichen Kosten der atypischen Neuroleptika sind um ein Vielfaches (bis 17 fach) höher als diejenigen des in den Studien meist als Referenz eingesetzten Haloperidol:

Haloperidol		Tagesdosis (TD) von 10 mg:	ca. €00,51
Zotepin	Nipolept®	TD von 150 mg:	€01.55
Amisulprid:	Solian®	TD von 400 mg:	€ 4,93
Clozapin:	Clozapin-neuraxpharm®	TD von 400 mg:	€ 3,54
Clozapin:	Elcrit®	TD von 400 mg:	€ 3,60
Clozapin:	Leponex®	TD von 400 mg:	€ 4,64
Olanzapin:	Zyprexa®	TD von 10 mg:	€ 7,13
Quetiapin:	Seroquel®	TD von 450 mg:	€ 8,65
Risperidon:	Risperdal®	TD von 5 mg:	€ 7,10

Stand: 15.09.2001

Ein bevorzugter Einsatz eines Präparates alleine unter Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten ist aufgrund der unterschiedlichen Wirk- und Nebenwirkungsprofile nicht angezeigt.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## Azathioprin

zur Behandlung der Multiplen Sklerose (Imurek®)

Beschluss vom: 03.05.2001

In Kraft getreten am: 24.08.2001

BAnz. 2001, S. 18 422/ 18 424

### ☒ Indikation

Azathioprin-haltige Arzneimittel sind für den Einsatz zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen und zur Behandlung verschiedener Autoimmunkrankheiten zugelassen, wobei seit September 2000 auch die Multiple Sklerose (MS) zu den zugelassenen Anwendungsgebieten von Imurek® zählt.

### ☒ Wirkungen

Azathioprin ist ein Purinanalogon, welches im Organismus zu 6-Mercaptopurin (6-MP) und Methylnitroimidazol verstoffwechselt wird. Beide Metaboliten sollen immunsuppressiv wirken. Aus 6-MP entstehen Mercaptonukleotide. Durch Konkurrenz mit DNS-Bausteinen hemmen sie Lymphozyten-Differenzierung und -Aktivierung. Es zeigte sich v.a. ein Effekt auf CD8+ T-Zellen, NK-Zellen und B-Lymphozyten. Blutuntersuchungen erbrachten einen Abfall der TNF- $\alpha$ -Konzentrationen und einen Anstieg der "suppressor-inducer"-Lymphozyten. Die hieraus resultierende immunsuppressive Wirkung beruht höchst wahrscheinlich auf einer Dämpfung von zellvermittelten Hypersensitivitätsreaktionen und Antikörperproduktion; diese Wirkung tritt jedoch erst frühestens nach 2 - 5 Monaten ein.

### ☒ Wirksamkeit

In einer Metaanalyse wurden 7 Einzel- und Doppelblindstudien zur Wirksamkeit des Azathioprin bei Multipler Sklerose erfasst und insgesamt 793 Krankheitsfälle ausgewertet. Die Patienten waren mindestens 1 (n = 719), 2 (n = 563) bzw. 3 Jahre (n = 459) mit Azathioprin oder Placebo behandelt worden. Alle Verlaufsformen der MS waren vertreten. Bewertet wurden 1. die v.a. in der Kurtzke Disability Status Scale (DSS) gemessene Verschlechterung, 2. die Reduktion der Schubzahl verglichen mit der erwarteten Schubrate. Es kam nach 2- bzw. 3-jähriger Behandlung zu einer noch nicht signifikanten Reduktion der Krankheitsprogression ( $p < 0,06$  bzw.  $p < 0,09$ ). Die Schubrate wurde auf Signifikanzniveau reduziert, wobei die ermittelten Zahlen einer Reduktion der Schubrate von etwa 30 - 40 % entsprachen (nach 1 Jahr:  $p < 0,01$ , nach 2 Jahren:  $p < 0,001$ , nach 3 Jahren:  $p < 0,01$ ).

Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Doppelblindstudie im Wesentlichen bestätigt. Eine retrospektive - und damit weniger aussagekräftige - MRT-Studie zeigte eine 39%ige Reduktion der Zahl zerebraler Entzündungsherde nach Azathioprin verglichen mit einer unbehandelten Kontrollgruppe.

### ☒ Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Unerwünschte Wirkungen von Azathioprin sind allgemeines Krankheitsgefühl, gastrointestinale Funktionsstörungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Leibschmerzen, seltener Anstieg der Leberwerte), Pankreatitis, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag, Gelenkschmerzen, Blutdruckabfälle. Sie

treten meistens schon frühzeitig nach Behandlungsbeginn auf und machen oft einen Therapieabbruch erforderlich. Später werden knochenmarksuppressive Effekte - Leukopenie, seltener Thrombozytopenie oder Anämie - erkennbar. Sie entwickeln sich insbesondere, wenn gleichzeitig Allopurinol gegeben wird. In solchen Fällen ist also eine Dosisreduktion erforderlich. Als weitere unerwünschte Wirkungen sind erhöhtes Infektionsrisiko, seltene interstitielle Pneumonien und Alopezie bekannt.

Folgende Sicherheitsmaßnahmen werden gefordert: 1. Ausschluss von Schwangerschaft und Stillzeit bei Beginn der Azathioprintherapie; während der Therapie soll eine sichere Antikonzeption gewährleistet sein. 2. Regelmäßige Kontrolle von Differential-Blutbild und Leberwerten, die zunächst wöchentlich, später nur noch monatlich erfolgen sollen. 3. Therapieeinstellung auf eine Zielgröße der Leukozytenzahlen (600 - 1200 Lymphozyten pro  $\text{mm}^3$  bzw. Leukozyten  $< 3500/\text{mm}^3$ ). 4. Bei Leukozytenwerten unter  $3500/\text{mm}^3$  ist eine 50%ige Dosisreduktion erforderlich, Werte unter  $3000/\text{mm}^3$  machen eine Therapiepause bis zum Anstieg über  $4000/\text{mm}^3$  erforderlich.

Als Spätfolge der Azathioprintherapie ist ein leicht erhöhtes Malignomrisiko zu beachten. Eine Fall-Kontroll-Studie über das Krebsrisiko bei MS-Patienten, die mit Azathioprin über 5 - 10 Jahre behandelt worden waren, erbrachte ein Risikoerhöhung bei Applikationsdauer unter 5 Jahren auf 1,3, zwischen 5 und 10 Jahren auf 2,0 und über 10 Jahren auf 4,4. Auf der Basis dieser Ergebnisse wird das Krebsrisiko für MS-Patienten während der ersten Behandlungsjahre für unbedeutend eingeschätzt; erst nach über 10jähriger kontinuierlicher Azathiopringabe in therapieüblichen Dosen könnte sich ein erhöhtes Krebsrisiko ergeben.

#### **☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

In einer vergleichenden Darstellung wurde gezeigt, dass für das Kriterium „Verminderung der Schubzahl“ durch Azathioprin vergleichbare Ergebnisse erreicht werden können wie durch neuere Therapieprinzipien, zu denen Interferon-beta und Glatirameracetat gehören. Eine signifikante Verlangsamung der Krankheitsprogression ist für Azathioprin nicht belegt. Für i.v. Immunglobulin liegt eine Zulassung zur Behandlung der MS nicht vor.

Die Gabe von Azathioprin bei Multipler Sklerose ist vielfach sinnvoll. Die Zielgruppe sind Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose, wenn eine immunprophylaktische Therapie angezeigt ist und eine Therapie mit Beta-Interferon nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Der Vorteil einer oralen Anwendung ist gegeben. Die Startdosis besteht aus 2,5 mg/kg KG, gegeben in 2 oder 3 Einzeldosen. Die weitere Therapiesteuerung erfolgt nach Verträglichkeit und insbesondere den o.a. hämatologischen Kriterien. Der Nutzen einer Kombinationstherapie von Azathioprin mit Interferon-beta-1 ist nicht belegt und Gegenstand der klinischen Forschung.

## ☒ Kosten

Der Kostenvergleich zwischen Azathioprin und Interferon-beta erbringt in etwa um den Faktor 10 günstigere Jahrestherapiekosten für Azathioprin.

Glatirameracetat ist in Deutschland zur Zeit noch nicht zugelassen, hat aber kürzlich im dezentralen EU-Verfahren die Zulassung für Großbritannien erhalten und kann im Rahmen des § 73 AMG im Einzelfall durch jede öffentliche Apotheke bezogen werden.

Interferon $\beta$ 1-a	Avonex®	6 Mio I.E. i.m. 1x/Woche	14.804,97 Euro/Jahr
Interferon $\beta$ 1-a	Rebif®	6 Mio I.E.s.c. 3x/Woche	16.207,44 Euro/Jahr
Interferon $\beta$ 1-b	Betaferon®	9,6 Mio I.E.s.c. jeden 2. Tag	14.793,21 Euro/Jahr
Glatirameracetat	Copaxone®	20 mg/d s.c.	z. Z. ca. 11.452,94 Euro/Jahr.*
Azathioprin	(Imurek®)	2 – 3 mg/kg KG/d p.o.	2,5 mg, bei 70 kg KG: 1.619,77 Euro/Jahr**

\* Der Preis für Deutschland nach Markteinführung ist noch offen (evtl. zuzüglich Beschaffungskosten für den Import).

\*\* Anfallende Laborkosten sind hierbei nicht berücksichtigt.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## Becaplermin

(z. B. Regranex®)

Beschluss vom: 10.04.2000

In Kraft getreten am: 26.07.2000

BAnz. 2000, S. 14 469/ 14 470

### ☒ Indikation

Becaplermin ist zugelassen, in Verbindung mit einer "guten Wundbehandlung" die Granulation und dadurch Heilung von tiefen, neuropathischen, chronischen, diabetischen Ulcera bis zu maximal 5 cm<sup>2</sup> zu fördern. Es sollte immer mit "guter Wundbehandlung" mit initialem Debridement (um alle nekrotischen und/oder infizierten Gewebe zu entfernen), falls notwendig weiterem Debridement im Behandlungsverlauf und druckentlastenden Maßnahmen angewandt werden. Vor der Anwendung von Becaplermin sollten Wundinfektionen ausgeschlossen oder adäquat antibiotisch behandelt werden. Ebenso sollten radiologisch eine Osteomyelitis und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit mittels Prüfung der Fußpulse oder anderer Untersuchungen ausgeschlossen oder, wenn vorhanden, behandelt werden.

Becaplermin wird in ein nicht-steriles, konserviertes Gel mit der Tägersubstanz Carmellose-Natrium eingebettet. Ein Gramm enthält 100 µg Wirkstoff. Becaplermin wird einmal täglich in einer durchgehenden dünnen Schicht auf die ulcerierte Fläche aufgetragen und mit einer mit Kochsalzlösung getränkten Auflage abgedeckt im Sinne einer feuchten Wundbehandlung.

### ☒ Wirkungen

Becaplermin ist ein rekombinanter humaner, homodimerer thrombozytärer Wachstumsfaktor (rhPDGF-BB - Platelet-derived growth factor), der durch die Insertion des Gens für die B-Kette des humanen thrombozytären Wachstumsfaktors in den Hefepilz *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt wird. Der biologische Angriffspunkt entspricht der von endogenem PDGF; dazu gehört die Förderung der Zellrekrutierung (Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen) und die Proliferation von Zellen, die an der Wundreparatur beteiligt sind.

### ☒ Wirksamkeit

Zum Programm der Wirksamkeitsprüfung von Becaplermin gehörten vier kontrollierte, randomisierte Studien mit insgesamt 922 erwachsenen Patienten mit diabetischen, neuropathischen Ulcera an den unteren Extremitäten. 93% der Patienten litten unter Fußulcera, 7% der Ulcera waren im Bereich der Knöchel beziehungsweise der Beine lokalisiert. Die Ulcera bestanden wenigstens acht Wochen und erstreckten sich mindestens bis auf die Subkutis (Stadium III - IV gemäß der International Association of Enterostomal). Eine Ischämie wurde durch eine transkutane Sauerstoffmessung ( $TcpO_2 > 30$  mmHg) ausgeschlossen ebenso wie Infektionen der Wunde bzw. Osteomyelitiden. Patienten mit malignen oder anderen wie diabetischen Erkrankungen wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten, die Strahlentherapie, Kortikosteroide, Immunsuppressiva oder Chemotherapeutika erhielten. Basis war eine "gute Wundbehandlung" mit initialem Debridement und, falls notwendig, weiteren im Behandlungsverlauf sowie eine Druckentlastung. Die

maximal 20-wöchige Behandlung umfaßte die Applikation von Becaplermin einmal täglich und die feuchte Wundbehandlung zweimal täglich. Primärer Endpunkt der Studien war die komplette Abheilung.

Eine "Meta-Analyse" der europäischen Zulassungsbehörde EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) kommt zu dem Schluß, daß eine moderate dosisabhängige Überlegenheit von Becaplermin gegenüber der alleinigen Trägersubstanz besteht, die Konzentration von 100 µg/g heilt lediglich 10% mehr Wunden nach 20 Wochen als die Trägersubstanz allein. Becaplermin erscheint wirksamer bei kleineren Wunden als bei größeren. Die Analyse zeigt, daß die Dauer des Ulcus eine negative Korrelation zur Heilung aufweist (länger bestehende Ulcera neigen zu einer geringeren Heilung).

Studie 90-22120-F, eine multizentrische, doppelblind Placebo-kontrollierte Studie mit 118 Patienten, die 30 µg Becaplermin, eine Konzentration, die nicht zugelassen ist (i.e. 100 µg), erhielten. Eine komplette Heilung erreichten 47,5% unter Becaplermin + "guter Wundbehandlung" und 24,6% unter Placebo + "guter Wundbehandlung".

Studie 92-22120-K, eine multizentrische, doppelblind Placebo-kontrollierte Studie mit 382 Patienten, die 1 : 1 : 1 (Becaplermin 100 µg + "gute Wundbehandlung" versus Becaplermin 30 µg + "gute Wundbehandlung" versus Placebo + "gute Wundbehandlung") randomisiert wurden. Eine komplette Heilung erreichten 49,6% versus 36,4% versus 34,6%. Nur die zugelassene Dosis von Becaplermin erwies sich als signifikant wirksamer gegenüber Placebo.

Studie PDGF-DBFT-001, eine multizentrische kontrollierte Studie mit 172 Patienten, die die Sicherheit und den Einfluß der Trägersubstanz auf die Wundheilung evaluierte. Die Patienten wurden 1 : 2 : 2 (Becaplermin 100 µg + "gute Wundbehandlung" versus "gute Wundbehandlung" versus Trägersubstanz + "gute Wundbehandlung") randomisiert. Eine komplette Heilung erreichten 44,1% unter Becaplermin versus 22,1% versus 35,7%. In dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der geheilten Patienten unter Becaplermin gegenüber der Behandlung mit der Trägersubstanz oder einer "guten Wundbehandlung".

Studie PDGF-DBFT-002, eine multizentrische, Untersucher-verblindete, kontrollierte Studie mit 250 Patienten. Eine komplette Heilung erreichten unter Becaplermin 100 µg + "guter Wundbehandlung" 35,9% verglichen mit 32% unter alleiniger "guter Wundbehandlung". Die Differenz war statistisch nicht signifikant.

#### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Insgesamt war die Anzahl und Qualität der Nebenwirkungen vergleichbar mit denen in den Kontrollgruppen. Die häufigsten sind Infektionen, Hautulcerationen, Hautrötungen und Schmerzen.

Okklusivverbände sollten mit Becaplermin nicht angewendet werden.

Becaplermin ist kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels und bei bekannter Neoplasie an oder in der Nähe der Applikationsstelle. Ebenso ist Vorsicht geboten bei Patienten mit bekannten malignen Erkrankungen. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht belegt. Das Medikament sollte nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Becaplermin ist nur zweckmäßig, wenn die Therapie diabetischer, neuropathischer Ulcera mit intensiver adäquater Wundbehandlung einschließlich ständiger Druckentlastung erfolglos geblieben ist. Die Therapie mit Becaplermin sollte durch einen Arzt (Facharzt oder Allgemeinmediziner) mit Erfahrung in der Behandlung diabetischer Wunden begonnen und überwacht werden. Sie ist nur in Kombination mit einer "guten Wundbehandlung" und unter Ausschluß einer Ischämie, Hautinfektion, Osteomyelitis, von bösartigen Tumoren und einer anderen als neuropathischen Genese angezeigt (nicht z.B. bei venösen oder arteriellen Ulcera, Dekubitalulcera, Strahlenulcera).

Wenn nach den ersten zehn Wochen einer ununterbrochenen Therapie mit Becaplermin kein bedeutsamer Heilungsfortschritt ersichtlich ist, sollte die Behandlung überprüft werden und bekannte, die Heilung beeinträchtigende Faktoren (wie Osteomyelitis, Ischämie, Infektion) sollten nochmals bewertet werden. Nur wenn bei den regelmäßig wiederkehrenden Kontrolluntersuchungen ein Heilungsfortschritt gesehen wird, sollte die Therapie bis zu einer Höchstdauer von 20 Wochen fortgesetzt werden. Becaplermin ist nicht für die Daueranwendung vorgesehen. Zu empfehlen ist, daß die applizierte Menge überwacht wird [je cm<sup>2</sup> wird 0,25 cm Gel benötigt (Länge x Breite : 4), das Gewicht beträgt 0,25 g pro cm Länge].

### ☒ Kosten

15,0 Gramm Regranex<sup>®</sup> kosten 500,44 Euro.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr aktuell

## Botulinumtoxin A und B

(z.B.: Botox®, Dysport®) / (z.B.: Neurobloc®)

Beschluss vom: 21.09.2004

In Kraft getreten am: 22.01.2005

BAnz. 2005 Nr. 14, S. 977

### ☒ Indikation

Von den insgesamt 7 existierenden Typen von Botulinumtoxin sind zur Behandlung verschiedener Formen fokaler Dystonien, spastischer Störungen und der axillären Hyperhidrosis zwei Toxinformen (A und B) zur symptomatischen Therapie zugelassen. Der Zulassungsstatus der einzelnen Präparate ist unterschiedlich:

Botox® (Clostridium botulinum Toxin Typ A): Behandlung von

- Blepharospasmus, hemifazialen Spasmus und koexistierenden fokalen Dystonien
- idiopathischer rotatorischer zervikaler Dystonie (Torticollis spasmodicus)
- fokaler Spastizität
  - in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab dem zweiten Lebensjahr
  - des Handgelenkes und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten
- starker, fortbestehender primärer Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Dysport® (Clostridium botulinum Toxin Typ A):

- zur symptomatischen Alternativbehandlung von idiopathischem Blepharospasmus und gleichzeitig bestehenden hemifazialen dystonen Bewegungsabläufen
- zur symptomatischen Behandlung eines einfachen idiopathischen rotierenden Torticollis spasmodicus mit Beginn im Erwachsenenalter
- zur symptomatischen Behandlung einer Armspastik bei Erwachsenen infolge eines Schlaganfalles

Neurobloc® (Clostridium botulinum Toxin Typ B):

- Behandlung von zervikaler Dystonie (Torticollis)

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Entscheidend für eine effektive und wirtschaftliche Therapieplanung ist eine qualifizierte Primärdiagnostik einschließlich umfassender Ausschlussdiagnostik. Die Indikationsstellung und Durchführung der Behandlung soll grundsätzlich durch einen in der Anwendung von Botulinumtoxin erfahrenen Facharzt, im Einzelfall in Absprache mit spezialisierten Zentren, erfolgen. Eine Ausbildung in der Injektionstechnik, sehr gute anatomische und arzneimitteltherapeutische Kenntnisse sollten vorausgesetzt werden. Ergebnisse einer konventionellen physiotherapeutischen, medikamentösen oder operativen Behandlungsstrategie müssen sorgfältig abgewogen werden. Bei Dystonieformen mit besonders störenden Fokalsymptomen ist nach sachgerechter Diagnostik in Abhängigkeit der Vorgeschichte und des klinischen Bildes die selektive periphere Denervierung der betroffenen Muskelgruppen durch lokale Injektion von Botulinumtoxin heute in der Regel Methode der ersten Wahl. Eine ausführliche Patientenaufklärung inklusive realistischer Planung der Therapieziele ist notwendig und sollte gut dokumentiert werden.



Bei der Behandlung der Hyperhidrosen ergeben sich erste Hinweise auf eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität unter Botulinumtoxingabe. Studiendesign, -dauer und Datenlage zur Änderung der Lebensqualität lassen einen direkten Vergleich zu den Alternativbehandlungen gegenwärtig nicht zu. Bei der Therapie der axillären Hyperhidrosis ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich, da auch Patienten ohne objektivierbare Störung massive Therapiewünsche äußern. Bei unklarer Situation ist für eine Indikationsstellung ein standardisierter Schweißtest hilfreich. Er kann auch Auswirkungen auf die Dosierung haben. Bei einer Entscheidung für eine Therapie sollte ein Behandlungsversuch mit einer Aluminiumchlorid-Lösung generell vorangestellt werden. Operative Verfahren mit dem Ziel einer dauerhaften Lösung müssen erwogen und mit den Patienten als Alternativen diskutiert werden.

Der Nutzen von Botulinumtoxin bei Insultpatienten mit Spastik der Hand bzw. des Armes hinsichtlich einer echten funktionellen Verbesserung ist zurzeit noch nicht ausreichend gut definiert. Eine sehr konkrete und realistische Planung und Überprüfung der Therapieziele ist in diesem Indikationsbereich unabdingbar. Dies gilt auch für die Behandlung der Spastik mit Spitzfußstellung bei kindlicher Zerebralparese, bei der eine Besserung, nicht jedoch eine Normalisierung der Motorik möglich ist.

#### **☒ Kosten in ausgewählten Indikationsbereichen**

Aufgrund der sehr differenzierten Vorgehensweise in der Therapie der zervikalen Dystonie ist ein einfacher Kostenvergleich auf der Basis der Herstellerangaben nicht ganz unproblematisch. Für Botox® gibt es zudem keine empfohlene Initialdosierung durch den Hersteller (Fachinformation Juli 2004). Für die Wirtschaftlichkeitsbetrachtung der Therapie der zervikalen Dystonie müssen daher mittlere Dosisangaben als Berechnungsgrundlage als beste Annäherung herangezogen werden. Als Grundlage zur Berechnung der bioäquivalenten Dosis beim Vergleich von Dysport® und Botox® in der Behandlung der zervikalen Dystonie wurde in einer randomisierten doppelblinden Studie eine durchschnittliche Dysport®-Dosis von 240-720 Einheiten (Mittelwert: 477 Einheiten) und für Botox® 70-240 Einheiten (Mittelwert: 152 Einheiten) zugrunde gelegt.

Die Dosierungsbreite liegt nach Herstellerangaben (Fachinformation Juli 2004) für Botox® nach aktuelleren Untersuchungen zwischen 95 und 360 Einheiten (mit einer ungefähren mittleren Dosis von 240 Einheiten), für Dysport® liegt die empfohlene Initialdosis bei 500 Einheiten und die maximale Dosis bei 1.000 Einheiten (Fachinformation November 2003), wobei bei wiederholten Injektionen die Dosis pro Sitzung um 100 bis 250 Einheiten verringert oder erhöht werden kann. Bei Neurobloc® liegt die empfohlene Dosierungsbreite zwischen 5.000 und 10.000 Einheiten (Fachinformation September 2003).

Bei der Wirtschaftlichkeitsbetrachtung muss unter Berücksichtigung der üblichen Praxisbedingungen und der gebotenen Sorgfalt bei der Anwendung weiterhin die beschränkte Lagerungsfähigkeit der gebrauchsfertigen Lösungen nach Anbruch beachtet werden. So beträgt beispielsweise für Botox® die empfohlene Lagerungszeit der gebrauchsfertigen Lösung maximal 4 Stunden.

Vergleich über die indikationsbezogene durchschnittliche Dosierung in Anlehnung an Odegren et al. [1998] und Herstellerangaben:

Fertig- arzneimittel (Wirkstoff)	Hersteller	Mittlere Gesamtdosis	Berechnung inkl. Anbruch	Kosten in €
Indikation Zervikale Dystonie				
Botox® (Clostr. bot. Toxin Typ A)	Pharm-Allergan	152 E	2 x 1 (100 E) (kleinste Packungsgröße)	665,36
Dysport® (Clostr. bot. Toxin Typ A)	Ipsen Pharma	477 E	1 x 1 (500 E) (kleinste Packungsgröße)	416,82
Neurobloc® (Clostr. bot. Toxin Typ B)	Elan Pharma	10.000 E	1 x 2 ml Inj.- Lösg. (10.000 E)	376,20
Indikation Hyperhidrosis axillaris				
Botox® (Clostr. bot. Toxin Typ A)	Pharm-Allergan	100 E	1 x 1 (100 E)	332,68

(Preis- und Präparatstand: Lauertaxe 15. August 2004)

## ☒ Wirkungen

Botulinumtoxin blockiert die Freisetzung von Acetylcholin an den präsynaptischen Nervenendigungen durch Spaltung eines Proteins („SNAP-25“), das für die Speicherung und Freisetzung von Acetylcholin wichtig ist. Innerhalb von 2-3 Tagen erfolgt allmählich die (erwünschte) Schwächung der Muskulatur. Die maximale Wirkung wird nach 5-6 Wochen erreicht (bei sehr kleinen Muskeln früher). Durch Reinnervation kommt es innerhalb von ca. 3 Monaten wieder zu einer weitgehenden Reparatur der Impulsübertragung.

Schweißbildung wird durch Blockade überaktiver sudomotorischer cholinergischer Nervenfasern gehemmt. Auch dieser Effekt ist reversibel.

Die Dosen der verschiedenen Präparate sind nicht äquivalent, so dass bei der Anwendung die Dosis-Empfehlungen des Herstellers unbedingt beachtet werden müssen.

Neutralisierende Antikörper, die die Therapie unwirksam machen, sind nach längerer Behandlungsdauer vor allem bei zervikaler Dystonie bei 3-10 % der Patienten beschrieben.

## ☒ Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Botulinumtoxin ist in den verschiedenen Indikationen unterschiedlich evaluiert worden:

- **Zur Therapie des Blepharospasmus liegen ausschließlich Anwendungsbeobachtungen mit überwiegend kleinen Patientenzahlen vor. Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen (z. B. Anticholinergika), die als unbefriedigend gelten, fehlt. In allen Arbeiten mit Botulinumtoxin wird von**

einem „guten Ansprechen“ der Therapie berichtet, die Ansprechrate wird mit 62-100 % angegeben. Eine Studie schildert Langzeiterfahrungen an einem Kollektiv von 239 Patienten, die über 11 Jahre beobachtet wurden. Über ¾ der Patienten wurden auch nach diesem Zeitraum noch regelmäßig und offenbar mit Erfolg behandelt.

- Randomisierte kontrollierte Studien wurden zur Therapie der zervikalen Dystonie durchgeführt. Plazebokontrollierte Doppelblindstudien wurden als Parallellgruppenvergleiche, zum Teil auch im Cross-over-Design konzipiert. Diese verwendeten standardisierten Torticollis-Scores als objektivierbare Erfolgsparameter. Auch für das nur in diesem Indikationsbereich zugelassene Botulinumtoxin B liegen kontrollierte Arbeiten vor. In allen Studien wurde eine Überlegenheit in Bezug auf Schmerzen und Bewegungsstörungen gegenüber Plazebo gezeigt, allerdings ist der Einfluss auf die Kopfhaltung nicht so eindrucksvoll wie die Wirkung auf die Augenmuskeln bei der Therapie des Blepharospasmus. Der Effekt ist dosisabhängig, mit der Dosis steigt aber auch die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (s. u.). Bei Unwirksamkeit von Botulinumtoxin A durch neutralisierende Antikörper ist eine Wirkung durch Botulinumtoxin B noch erreichbar.
- Botulinumtoxin A bei übermäßigem Schwitzen wurde mit randomisierten, plazebokontrollierten Studien bei der axillären Hyperhidrosis an Patienten, die nicht erfolgreich auf eine Therapie mit Aluminiumchlorid-Lösung ansprachen, geprüft. Gemäß der durchgeführten standardisierten Schweißtests erwies sich die Behandlung als wirksam (Reduktion der Schweißproduktion um mindestens 50 % wurde erreicht bei 94 % der mit Botulinumtoxin A Behandelten, unter Plazebo bei 36 % der Patienten). Der Effekt war in einer offenen Nachbeobachtung nach sieben Monaten noch nachweisbar. Die Lebensqualität wurde in einer Arbeit überprüft und ließ sich nur geringgradig beeinflussen. Langzeitdaten fehlen jedoch, ebenso wie direkte Vergleiche mit anderen etablierten Methoden (z. B. lokale Applikation von Aluminiumchloridhexahydrat). Ein Teil behandlungswilliger Patienten scheint in diesem Indikationsbereich eher ein psychisches als ein körperliches Problem aufzuweisen. Bei der „Botulinophilie“ lässt sich eine übermäßige Schweißbildung durch objektive Tests nicht nachweisen, gleichzeitig besteht jedoch ein überaus starker Behandlungswunsch.
- Der Nutzen von Botulinumtoxin A bei Spastik des Arms und der Finger nach Insult wurde in einer größeren plazebokontrollierten randomisierten Studie bewertet. Untersucht wurde der Effekt einer Behandlung nach einmaliger Injektion an 122 Patienten. Als Erfolgskriterium wurde der Einfluss auf vier Symptomkomplexe erfasst: 1. hygienische Aspekte (assoziiert mit der Handfunktion), 2. Fähigkeit sich anzuziehen, 3. Position des Armes, 4. Schmerzen. Jeder Patient sollte aus diesen das für ihn wichtigste Therapieziel wählen. Bezogen auf den Tonus der Muskulatur sowie ausgewählte funktionelle Parameter war Botulinumtoxin den Plazeboinjektionen überlegen, allerdings wurde bei einer globalen Bewertung der Behandlungserfolg von den Patienten nach 6 Wochen im Mittel als allenfalls moderat bewertet. Ein Effekt war nach 12 Wochen noch (deutlich abgeschwächt) nachweisbar. In einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie mit insgesamt 59 Patienten hielt der Spastik-reduzierende Effekt der Botulinumtoxin-Typ A-Verabfolgung über mindestens 16 Wochen an. Ausreichende Langzeitdaten liegen zu dieser Indikation noch nicht vor. Der Einfluss auf echte funktionelle Verbesserungen, die zu einer Erleichterung von Alltagsaktivitäten führen, ist nach Studienlage nicht nachgewiesen.

- Kleinere plazebokontrollierte Studien sind auch bei der Therapie von Kindern mit infantiler Zerebralparese publiziert. Verbesserungen der Motorik sind anhand von Videoanalysen des Gangbildes und Messung der motorischen Fähigkeiten belegt. Ein physiotherapeutisches Gehtraining wird z. T. erst durch die Gabe von Botulinumtoxin möglich. Eine längerfristige Normalisierung des Gangbildes, der Motorik oder des Bewegungsumfanges ist nicht ausreichend belegt. Ebenso unklar ist nach gegenwärtiger Studienlage, welche Altersgruppe und welches Störungsbild innerhalb der Krankheitsentität von der Botulinumbehandlung profitiert. Ein differenziertes Vorgehen und sehr gute Kenntnisse der entwicklungsneurologischen Besonderheiten im Kindesalter sind daher erforderlich.

#### ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Je nach Anwendungsgebiet bestehen u. a. eine Reihe zum Teil häufig bis sehr häufig auftretender unerwünschter Wirkungen:

- Therapie des Blepharospasmus: Ptosis, trockenes Auge, Diplopie, Keratitis superficialis, Photophobie
- Therapie der zervikalen Dystonie: Dysphagie, Schwäche und Parese der regionalen Muskelgruppen einschließlich der Stimm-Muskeln möglich
- Therapie der infantilen Zerebralparese: Virusinfektion, Ohrinfektion, Myalgie, Muskelschwäche, Harninkontinenz, Somnolenz, Unwohlsein
- Therapie der primären Hyperhidrosis axillaris: kompensatorisches Schwitzen außerhalb der Achselhöhle, Schmerzen, Hitzewallungen
- Therapie im Zusammenhang mit Schlaganfall (obere Extremitäten): Ekchymose, Purpura oder Blutung an der Einstichstelle, Schmerzen in den Armen, Muskelschwäche, Muskelhypertonus

Eine Kontraindikation besteht bei nachgewiesener Überempfindlichkeit gegenüber Botulinumtoxin oder einem anderen seiner Bestandteile, bei Schwangerschaft und Stillzeit, Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom sowie bei anderen neuromuskulären Erkrankungen.

Aufgrund des Wirkungsmechanismus von Botulinumtoxin ist bei gleichzeitiger Gabe von Wirkstoffen, die die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen (z. B. Aminoglycoside), mit Wechselwirkungen zu rechnen, die ein klinisch lebensbedrohliches Ausmaß annehmen können.

## **Celecoxib**

(z.B. Celebrex<sup>®</sup>)

Beschluss vom: 24.03.2003  
In Kraft getreten am: 01.10.2003  
BAnz. 2003, Nr. 183 vom 30.09.2003, S. 22 058

### **☒ Indikation**

Celecoxib ist in Deutschland in den Wirkstärken 100 mg und 200 mg für die Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen) oder chronischer Polyarthritits (rheumatoide Arthritis) zugelassen. Die Einnahme erfolgt – abhängig von der Indikation – ein- bis zweimal täglich.

### **☒ Wirkungen**

Das NSAR Celecoxib ist ein selektiver COX-2-Hemmer. Diese Substanzgruppe hemmt nur eine Isoform des für die Prostaglandinsynthese wesentlichen Enzyms Cyclooxygenase. COX-2 ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand verantwortlich für die Synthese der Prostaglandine, die Entzündung, Schmerz und Fieber vermitteln. Die durch die COX-1-Isoform vermittelten Prostaglandine werden dagegen – anders als bei nicht selektiven NSAR – durch Celecoxib nicht gehemmt. Somit wird auch deren protektive Wirkung auf die Magenschleimhaut nicht beeinträchtigt. Ebenso zeigt Celecoxib keine Beeinflussung der COX-1-abhängigen Thrombozytenfunktion.

### **☒ Wirksamkeit**

Zur Anwendung bei aktivierter Arthrose liegen Studien mit Tagesdosierungen von 80 - 400 mg Celecoxib versus 1000 mg Naproxen/Tag oder 150 mg Diclofenac/Tag und Placebo bei Patienten mit Knie- oder Hüftgelenksarthrose vor, die eine Verbesserung einzelner Parameter gegenüber Placebo und Gleichwertigkeit gegenüber den konventionellen NSAR ergaben. Als günstigste Dosierung erwies sich 200 mg Celecoxib/Tag.

Weitere publizierte Studien vergleichen die analgetische und antientzündliche Wirksamkeit von Celecoxib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wiederum mit 1000 mg Naproxen/Tag bzw. mit 150 mg Diclofenac/Tag. Während der 12- bzw. 24-wöchigen Beobachtungszeit ergab sich jeweils eine vergleichbare Wirksamkeit für die Substanzen, aber auch unter den eingesetzten Celecoxib-Dosierungen von 200, 400 und 800 mg. Die zugelassene tägl. Höchstdosis bei der rheumatoiden Arthritis beträgt 400 mg.

Die maximale Plasmakonzentration wird nach zwei bis drei Stunden erreicht, ein steady-state-Spiegel stellt sich nach fünf Tagen ein (HWZ 11,2 Std.). Eine Symptomlinderung ist nach den Studien nach 24 bis 48 Stunden zu erwarten. Soweit eine akute Schmerzexazerbation zur Therapieeinleitung führt, sollte dies beachtet werden.

### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

In der im Jahr 2000 publizierte CLASS-Studie wurden 8.059 Patienten, von denen 4.573 den sechsmonatigen Therapiezeitraum abschlossen, mit der Dosis von 800 mg Celecoxib täglich (doppelte empfohlene Tageshöchstdosis) oder 150 mg

Diclofenac oder 2400 mg Ibuprofen über sechs Monate behandelt. Die Rate der Ulkuskomplikationen (definiert als Blutung, Perforation und Obstruktion) lag nach der Publikation unter Celecoxib bei 0,76 %, unter Diclofenac und Ibuprofen bei 1,45 %, standardisiert auf ein Jahr (statistisch nicht signifikanter Unterschied,  $p = 0,09$ ). Subgruppenanalysen ergaben für Patienten, die ASS als kardiovaskuläre Prophylaxe ( $< 325$  mg/Tag) einnahmen, keine Differenz (2,01 % versus 2,12 %), während für Patienten, die kein ASS einnahmen, eine Rate von Ulkuskomplikationen von 0,44 % unter Celecoxib versus 1,27 % unter Ibuprofen bzw. Diclofenac (statistisch signifikant,  $p = 0,04$ ) gesehen wurde.

Allerdings wurde die publizierte Auswertung dieser Studie kontrovers diskutiert. Der Vergleich der Publikation mit den der FDA vorliegenden Original-Studienprotokollen (es waren 2 Studien konzipiert) zeige, dass das Protokoll nachträglich geändert wurde. Dies betrifft die Zielsetzungen, die primären Outcomes, die statistische Analyse, die Studiendauer und die Schlussfolgerungen (siehe z. B. Diskussion im British Medical Journal und Cochrane-Library Update November 2002). In der publizierten Auswertung wurden nur die 6 Monatsdaten berücksichtigt. Die Reanalyse der Daten nach dem primär geplanten Protokoll habe für die 12 Monatsdaten dagegen keinen Vorteil mehr für Celecoxib ergeben, da fast alle Ulcuskomplikationen in den zweiten 6 Monaten der Studie in der Celecoxib-Gruppe aufgetreten waren. Die FDA hat bei einer Überarbeitung der US-Gebrauchsinformation im Juni 2002 auch nach der Auswertung der CLASS-Studie die Standardwarnungen bzgl. NSAR-typischer Nebenwirkungen für Celecoxib beibehalten. Die europäische Arzneimittelbehörde EMEA hat bei der Sitzung des wissenschaftlichen Komitees am 23.-25.07.2002 ein EU-weites Review zur Arzneimittelsicherheit aller Coxibe incl. Celecoxib zur Klärung der Frequenz von gastrointestinalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen eingeleitet.

Publizierte Langzeitstudien, die eine Aussage über das Auftreten von schweren Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt möglich machen würden, liegen bisher nicht vor.

Der eventuelle Vorteil von Celecoxib ist auch nicht untersucht für den Vergleich mit niedrigeren Dosierungen von nichtselektiven NSAR (in den Studien: Diclofenac 150 mg/Tag, Ibuprofen 2400 mg/Tag, Naproxen 1000 mg/Tag).

Gastroskopiestudien zeigen eine Reduzierung von Schleimhautläsionen, wobei allerdings abgewartet werden muss, ob die Reduzierung der endoskopischen Ulkusrate unter Celecoxib mit einem klinischen Vorteil verbunden ist, da deren Korrelation mit Symptomen und schwerwiegenden Komplikationen unklar ist.

Eine publizierte Differenzierung nach Hoch- und Niedrigrisikopatienten ergibt, dass 500 Patienten der Niedrigrisiko-Gruppe ein Jahr mit Mehrkosten von 400 000 US-\$ auf COX-2-Hemmer umgestellt werden müssen, um 1 schwerwiegende Ulkuskomplikation zu vermeiden. Bei Hochrisikopatienten (älter als 75 Jahre mit Ulkus- oder Blutungsanamnese) beträgt dieses Verhältnis noch 1 : 40.

Diese Beurteilung wird durch ein aktuelles Health Technology Assessment der kanadischen CCOHTA bestätigt. Es kommt zu dem Ergebnis, dass die teuren COX-2-Hemmer nur für bestimmte Patientengruppen (hohes Risiko für gastrointestinale Erkrankungen und bei Celecoxib bei einem Alter über 81 Jahre) kosteneffektiv sind.

Wie andere NSAR ist Celecoxib kontraindiziert bei floridem peptischem Ulkus oder gastrointestinaler Blutung. Weitere Gegenanzeigen sind u. a. gebärfähige Frauen (es

sei denn, es wird eine sichere Methode zur Schwangerschaftsverhütung eingesetzt), Schwangerschaft, Stillzeit, entzündliche Darmerkrankungen, höhergradige Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Sulfonamidüberempfindlichkeit sowie Asthma, akute Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurotisches Ödem, Urtikaria oder sonstige allergische Erkrankungen, die nach Anwendung von ASS oder NSAR beobachtet wurden. Mögliche Wechselwirkungen müssen u. a. bei gleichzeitiger Therapie mit Warfarin, Cyclosporin, Tacrolimus, Antihypertensiva (besonders ACE-Hemmer) und Diuretika beachtet werden.

Unerwünschte Wirkungen sind unter Celecoxib global nicht geringer als unter NSAR. Unter Celecoxib wurden u. a. vermehrt periphere Ödeme bzw. Flüssigkeitsretention, arterielle Hypertonie, abdominale Beschwerden wie Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie und Flatulenz, außerdem Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, Hautausschläge und Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes und der oberen Atemwege gesehen (bei mindestens jedem 100. Behandelten).

Bei individuellen Risikokonstellationen (Alter, Multimorbidität, gastrointestinale Blutungen in der Anamnese), zusätzlicher Selbstmedikation mit NSAR, der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen oder einer Komedikation mit Kortison kann auch unter dem ggf. indizierten Einsatz von Celecoxib ein erhöhtes Risiko schwerwiegender gastrointestinaler Nebenwirkungen vorliegen.

#### ☒ **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

- Nach den Erfahrungen mit – anfangs mit großen Erwartungen verbundenen – Einführungen anderer neuer NSAR muss abgewartet werden, ob sich die klinische Wirksamkeit und das bezüglich schwerwiegender gastrointestinaler Komplikationen günstigere Nebenwirkungsprofil von Celecoxib in der klinischen Praxis und in der Langzeitbeobachtung bestätigen lassen. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat am 31.05.02 konstatiert, dass das Sicherheitsprofil der COX-2-Inhibitoren erheblich geringer sei, als angenommen. Bei Patienten mit einer Indikation zur ASS- Langzeitgabe sei ein Vorteil der Behandlung mit COX-2-Inhibitoren gegenüber nicht selektiven NSAR nicht zu erkennen.
- Die Tagestherapiekosten für Celecoxib liegen um ein Mehrfaches über denen nicht selektiver NSAR, wobei bei Anwendung in Risikokonstellationen gegebenenfalls die Zusatzkosten für eine Ulkus-Prophylaxe mit Omeprazol oder Misoprostol bei nicht selektiver NSAR-Therapie beim Vergleich berücksichtigt werden müssen.
- Eine routinemässige Verordnung von COX-II-Hemmern bei Indikation für ein NSAR ist unwirtschaftlich. Die Risikoabwägung für schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen ist für den eventuellen Einsatz entscheidend, da ein Vorteil bezüglich der Schmerzlinderung für Celecoxib nicht besteht. Bei Verträglichkeit bisheriger NSAR-Therapie besteht keine Veranlassung zur Umstellung. Bei Neuverordnung ohne Vorliegen einer Risikokonstellation, insbesondere bei bedarfsweiser, niedrig bzw. mittelhoch dosierter oder kurz dauernder Verordnung, und bei kardiovaskulären Erkrankungen sollten nicht selektive NSAR bevorzugt werden.

- Die routinemäßige Verordnung einer Begleittherapie mit Protonenpumpenhemmern, H<sub>2</sub>-Antagonisten oder Misoprostol ist bei Celecoxib ebenso wenig erforderlich wie bei anderen NSAR. Eine Verbesserung des gastrointestinalen Nebenwirkungsprofils von Celecoxib durch diese Begleittherapie ist durch Studien nicht belegt.

**Kosten**

Vergleich mit verordnungstarken Arzneimitteln mit vergleichbarer Indikation:

Substanz, Wirkstärke, Packungsgröße	Tagestherapiekosten															
Diclofenac, 3x50 mg, 100 Tabl.	0,30€ bis 0,42€*	<table border="1"> <caption>Bar Chart Data</caption> <thead> <tr> <th>Substanz</th> <th>Tagestherapiekosten (€)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diclofenac</td> <td>0,30 - 0,42</td> </tr> <tr> <td>Ibuprofen</td> <td>0,76 - 0,90</td> </tr> <tr> <td>Rofecoxib</td> <td>1,76</td> </tr> <tr> <td>Celecoxib (1x200mg)</td> <td>1,49</td> </tr> <tr> <td>Celecoxib (2x100mg)</td> <td>1,60</td> </tr> <tr> <td>Celecoxib (2x100 bis 2x200mg)</td> <td>1,60 - 2,97</td> </tr> </tbody> </table>	Substanz	Tagestherapiekosten (€)	Diclofenac	0,30 - 0,42	Ibuprofen	0,76 - 0,90	Rofecoxib	1,76	Celecoxib (1x200mg)	1,49	Celecoxib (2x100mg)	1,60	Celecoxib (2x100 bis 2x200mg)	1,60 - 2,97
Substanz	Tagestherapiekosten (€)															
Diclofenac	0,30 - 0,42															
Ibuprofen	0,76 - 0,90															
Rofecoxib	1,76															
Celecoxib (1x200mg)	1,49															
Celecoxib (2x100mg)	1,60															
Celecoxib (2x100 bis 2x200mg)	1,60 - 2,97															
Ibuprofen, 3x800mg, 100 Tabl.	0,76€ bis 0,90€															
Rofecoxib** 12,5/25mg, 90 Tabl.	1,76€															
Celecoxib, 100 Tabl.	(1x200mg) 1,49€															
- Osteoarthritis 1 x täglich	(2x100mg) 1,60€															
- Osteoarthritis 2 x täglich	(2x100 bis 2x200mg)															
- rheumatoide Arthritis	1,60€ bis 2,97€															
*(Festbetragsgrenze)Stand 01.10.2002																

Diese Anlagen-Version ist r



## Epoetin

zur Behandlung der Anämie bei Patienten mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen und Plasmozytom (z. B. Erypo®; NeoRecormon®)

Beschluss vom: 26.02.2002  
In Kraft getreten am: 22.06.2002  
BAnz. 2002, Nr. 112 vom 21.07.2002, S. 13 577

### ☒ Indikation:

Seit Mitte des Jahres 2000 kann Epoetin alfa (Erypo®) entsprechend einer Indikationserweiterung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verordnet werden zur Behandlung der Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfes bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen und multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion aufgrund des Allgemeinzustandes (z.B. kardiovaskulärer Status, vorbestehende Anämie zu Beginn der Chemotherapie) besteht. Für Epoetin beta (NeoRecormon®) erfolgte Anfang 2001 eine Erweiterung der Zulassung zur Behandlung der Anämie bei Patienten mit multiplem Myelom, niedrig-malignem NHL oder chronisch lymphatischer Leukämie, die einen relativen Erythropoietinmangel aufweisen und eine antitumorale Therapie erhalten.

### ☒ Wirkungsweise:

Bei der Pathogenese der tumorbedingten Anämie (TBA) spielt neben anderen möglichen Ursachen die häufig vorkommende „anemia of chronic disease“ eine große Rolle. Diese Anämieform resultiert aus einer inadäquaten Produktion von Erythropoietin (EPO), einer Hemmung der Proliferation erythroider Vorläuferzellen und Eisenverteilungsstörungen. Außerdem führen auch verschiedene Zytostatika (insbesondere platinhaltige) zu einer verminderten Produktion von EPO. Das gentechnisch hergestellte rekombinante Epoetin (rhEPO) stimuliert nach Bindung an den Rezeptor für EPO auf erythroiden Progenitorzellen die Proliferation, Differenzierung sowie Resistenz gegenüber Apoptose und fördert dadurch spezifisch die Bildung von Erythrozyten.

### ☒ Wirksamkeit:

Verschiedene randomisierte, aber auch zahlreiche unkontrollierte Studien konnten zeigen, dass bei einem Teil der Patienten mit hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren durch Gabe von rhEPO die Anämie korrigiert und der Bedarf an Transfusionen reduziert werden konnte. Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit von EPO ergab, dass etwa 79% der Patienten mit Plasmozytom, 40% der Patienten mit soliden Tumoren, jedoch nur 13% der Patienten mit myelodysplastischem Syndrom von einer Therapie mit rhEPO profitieren. Leider weisen die bisher durchgeführten kontrollierten klinischen Studien zum Stellenwert des rhEPO methodische Schwachpunkte auf. Auch eine sichere Beurteilung der Verbesserung der Lebensqualität durch rhEPO kann anhand der bisher durchgeführten klinischen Studien nicht erfolgen. Die Frage einer möglichen Lebensverlängerung durch rhEPO ist derzeit noch Gegenstand der klinischen Forschung.

### ☒ Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen:

rhEPO wird zumeist gut vertragen. Sehr selten wurden Grippe-ähnliche Symptome nach Erstinjektion, Hautausschlag, Hypertonie, Kopfschmerzen, thromboembolische Komplikationen, Knochen-/Gliederschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle beschrieben. Die selten beobachtete Hypertonie scheint mit dem Anstieg des Hb-Wertes zusammenzuhängen. Deshalb sollte die Dosis so gewählt werden, dass ein Hb-Wert  $> 14$  g/dl vermieden wird. Ggfs. muss die Therapie unterbrochen und die Dosis nachfolgend reduziert werden. Ein durch Steigerung der Erythropoese bedingter funktioneller Eisenmangel muss durch Eisengabe ausgeglichen werden. Weder in-vitro- noch klinische Studien haben bisher Hinweise auf eine Stimulation des Tumorwachstums ergeben.

Ob die nach Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit rhEPO sehr selten beobachtete, infolge der Bildung neutralisierender Antikörper gegen rhEPO auftretende, isolierte Erythroblastopenie auch bei Patienten mit Tumoranämie auftreten kann, ist unbekannt.

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Bei Patienten mit eng begrenzter Tumorentität (Plasmozytom, malignen Lymphomen oder soliden Tumoren bzw. mit Plasmozytom, niedrig-malignem NHL oder CLL), die eine Chemotherapie erhalten und vor deren Beginn oder nach dem ersten Therapiezyklus eine TBA aufweisen (Hb-Wert  $\leq 10,5$  g/dl), kann eine Gabe von rhEPO alfa bzw. beta zur Korrektur der Anämie und Reduktion des Bedarfs an Transfusionen versucht werden. Voraussetzung ist ein Ausschluss ursächlich therapierbarer Anämien (z.B. Mangel an nutritiven Faktoren wie Eisen, Vitamin B12, Folsäure). Komplikationen einer Chemotherapie wie Infektionen oder Blutungen sowie funktioneller Eisenmangel können das Ansprechen auf rhEPO ungünstig beeinflussen.

Da nur ein Teil der Patienten von dieser Therapie profitiert, sollte das Ansprechen anhand prädiktiver Faktoren unmittelbar vor und frühzeitig (2 – 4 Wochen) nach Beginn der Gabe von rhEPO überprüft werden. Als geeignete Faktoren gelten derzeit der Anstieg des Hb-Wertes ( $\geq 0,5$  –  $1,0$  g/dl), der Retikulozyten ( $\geq 40.000/\mu\text{l}$ ) sowie der Konzentration des löslichen Transferrin-Rezeptors (sTFR; Anstieg gegenüber Ausgangswert  $\geq 25$  %), jeweils gemessen 2 – 4 Wochen nach Therapiebeginn. Bei Patienten mit multiplem Myelom oder malignem Lymphom ist ein bezogen auf das Ausmaß der Anämie relativer EPO-Mangel im Serum ( $< 50$  –  $100$  U/l) ein prädiktiver Parameter, der mit einem Ansprechen auf rhEPO korreliert. Bei Patienten, die diese Kriterien (relativer EPO-Mangel initial, Anstieg des Hb-Wertes, der Retikulozyten und des sTFR nach 2 – 4 Wochen) nicht erfüllen, ist die Gabe von rhEPO nach 4 Wochen zu beenden.

Kontrollierte Therapiestudien mit rhEPO sind dringend erforderlich, um prädiktive Faktoren genauer zu definieren und Fragen wie z.B. der Verbesserung der Lebensqualität durch rhEPO beantworten zu können. Bisherige pharmakoökonomische Studien weisen auf eine im Vergleich zu alleinigen Transfusionen ungünstigere Kosten-Nutzen-Relation von rhEPO hin. Nach aktuellen Berechnungen ist davon

auszugehen, dass zur Vermeidung einer Transfusion bei einem Patienten fünf Patienten mit rhEPO behandelt werden müssen.

#### **Kosten**

Eine Therapie von acht Wochen kostet bei einem 70 kg schweren Patienten ca. € 4.908 bzw. ca. € 7.414. Bei der subkutanen Applikation können gegenüber der intravenösen aufgrund der günstigen Pharmakokinetik (Halbwertszeit nach subkutaner Applikation 19-22 Std. versus 4-5 Std. nach intravenöser Applikation) Dosisersparungen von 23–52 % erreicht werden.

Der Preis für leukozytendepletierte Erythrozyten-Sediment-Konserven liegt bei € 128.

Preise: Stand 15.09.2001

*Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.*

## **Etanercept**

(z.B. Enbrel®)

Beschluss vom: 10.12.1999

In Kraft getreten am: 01.04.2001

BAnz. 2001, S. 2777

### **☒ Indikation**

Etanercept wurde am 2. November 1998 unter dem Handelsnamen Enbrel® in den USA zugelassen zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die zuvor unzureichend auf eine oder mehrere Basistherapien angesprochen haben. Etanercept kann zur Behandlung erwachsener Patienten sowohl als Monotherapie wie auch in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. Zwischenzeitlich wurde für die USA die Zulassung auf die Behandlung der therapierefraktären juvenilen rheumatoiden Arthritis erweitert. Die Markteinführung in Deutschland wird für März 2000 erwartet.

### **☒ Wirkungen**

Tumornekrosefaktor (TNF) alpha und beta sowie Interleukin 1 sind Zytokine, die als wichtige proinflammatorische Faktoren in der Entzündungskaskade der rheumatoiden Arthritis wirken. Das rekombinant hergestellte Fusionsprotein Etanercept ist ein kompetitiver Inhibitor der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-TNF-Rezeptoren und hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF.

### **☒ Wirksamkeit**

Etanercept wurde in mehreren klinischen Phase II und Phase III Studien an erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis allein oder in Kombination mit Methotrexat erprobt. Gegenüber Placebo zeigte sich eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Entzündungsaktivität und der Funktionseinschränkungen.

Die Wirksamkeit der Therapie zeigte sich nach ein bis zwei Wochen und war dosisabhängig. Nach Absetzen der Therapie kam es überwiegend innerhalb von 4 Wochen zu einem Wiederaufflammen der Symptome.

Unter der Kombinationsbehandlung mit Etanercept und Methotrexat konnte eine klinische Besserung auch bei Patienten erreicht werden, die zuvor auf Methotrexat allein nicht oder unzureichend angesprochen hatten.

Es liegen bisher keine Erfahrungen zur Langzeitbehandlung über mehr als 36 Monate vor. Weiterhin ist offen, ob es sich ausschließlich um eine kurzfristige symptomatische Therapie handelt oder ob Etanercept den natürlichen Krankheitsverlauf mit Destruktion der Gelenke aufhalten kann.

Die amerikanische Zulassungsbehörde hat dem Hersteller zur Auflage gemacht, langfristig angelegte Phase IV Studien mit Etanercept in verschiedenen Dosierungen und in Kombination mit anderen Basistherapeutika sowie zur Pharmakokinetik zur einmaligen und bei chronischer Verabreichung durchzuführen, um zusätzliche Daten zur Sicherheit und Pharmakokinetik zu generieren.

## ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Als häufigste Nebenwirkung sind Reaktionen an der Einstichstelle beschrieben, die bei 37% der erwachsenen Patienten vorkommen. Weitere Nebenwirkungen sind u.a. Kopfschmerzen, Müdigkeit, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Obstipation und Hautrötungen.

Infektionen des oberen Respirationstraktes und Sinusitis wurden bei 29 % der erwachsenen Patienten (Placebo = 16 %) beobachtet. Auch andere Infektionen traten auf. Dies ist möglicherweise dadurch begründet, daß Etanercept in das komplizierte Zusammenwirken der Zytokine eingreift, denen eine spezifische biologische Rolle bei der Immunabwehr von Infektionen und Tumoren zukommt. Besondere Vorsicht ist daher bei Personen mit wiederkehrenden Infektionen in der Vorgeschichte oder mit erhöhtem Infektionsrisiko (z.B. Diabetes mellitus) geboten. Patienten mit aktiven Infektionen sollten deshalb Etanercept nicht erhalten. Die Anwendung muß abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwere Infektion entwickelt oder die Gefahr einer Sepsis besteht.

Malignome wurden bei 7 von 745 der erwachsenen Patienten während der Behandlung mit Etanercept festgestellt. Dies entspricht der zu erwartenden Anzahl der Neuerkrankungen in der Normalbevölkerung. Eine Antikörperbildung gegen Etanercept wurde bei 1 % der Behandelten beobachtet. Während der Schwangerschaft wird empfohlen, möglichst auf das Präparat zu verzichten. Es ist nicht bekannt, ob Etanercept in die Muttermilch übergeht.

Etanercept kann zusammen mit Methotrexat verabreicht werden. Wechselwirkungen mit anderen immunsuppressiv wirksamen Antirheumatika sind nicht bekannt. Gezielte Studien hierzu sind bisher nicht abgeschlossen. In klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen mit Glucocorticoiden, Salizylaten, nicht-steroidalen Antirheumatika, Analgetika oder Methotrexat beobachtet.

## ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Voraussetzung für den Einsatz von Etanercept als Behandlungsalternative ist das Versagen aller im individuellen therapeutischen Verlauf angemessenen Basismedikationen. Die Erfahrungen mit dem Präparat sind noch begrenzt. Aufgrund der Zytokinhemmung können Langzeitwirkungen bzw. Nebenwirkungen noch nicht abgeschätzt werden. Es ist zu empfehlen, vor Verordnung von Etanercept unter Einbeziehung rheumatologischen Sachverständigen eine strukturierte Zweitmeinung (z. B. Clearingstelle bei der KV) einzuholen.

## ☒ Kosten

Empfohlen wird eine Dosierung von 25 mg subkutan zwei mal pro Woche. Da Etanercept derzeit in Deutschland keine Zulassung besitzt, kann das Präparat auf der Grundlage des Arzneimittelgesetzes (§ 73) im Einzelfall importiert werden. Die Packung mit 4 Ampullen a 25 mg kostet nach Auskunft verschiedener Importeure zwischen 801,30 Euro und 912,51 Euro. Damit liegen die Jahrestherapiekosten

(24 Packungen) zwischen ca. 19.224,57 Euro und 21.985,55 Euro pro Patient (ohne Zuzahlung und Apothekenrabatt).

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## **Imiglucerase**

(z.B. Cerezyme<sup>®</sup>) bei Morbus Gaucher Typ I

Beschluss vom: 01.12.2003  
In Kraft getreten am: 28.03.2004  
BAnz. 2004, Nr. 61 vom 27.03.2004, S. 6 503

### **☒ Indikation**

Imiglucerase ist zugelassen zur langfristigen Enzymsubstitution bei Patienten mit gesicherter Diagnose und klinischer Manifestation der Typ 1 Gaucher-Krankheit, der - nach heutiger Nomenklatur - „nicht-neuronopathischen“ (= ohne neurologische Beteiligung einhergehenden) Verlaufsform. Gesichert wird die Diagnose durch Nachweis verminderter Beta-Glucocerebrosidaseaktivität in Leukozyten oder Fibroblasten und ggf. durch Nachweis des Gendefekts.

Das Manifestationsspektrum des Typ 1 reicht von asymptomatischen Formen bis hin zu schwerer Beeinträchtigung und Behinderung, z. B. schwere Skelettveränderungen und seltener vitale Gefährdung, meist bei Lungenbeteiligung. Als typische Manifestationen gelten gemäß der Zulassung: Anämie nach Ausschluss anderer Ursachen, Thrombozytopenie, Knochenerkrankung nach Ausschluss anderer Ursachen, z.B. Eisenmangel, Hepatomegalie und Splenomegalie. Bei Kindern kommt die anhaltende Wachstumsverzögerung hinzu.

Außerdem liegt eine Zulassung für Typ 3 der Gaucher-Krankheit (chronisch – neuronopathische Verlaufsform) vor. Die Anwendung von Imiglucerase bei dieser Indikation ist nicht Gegenstand dieses Hinweises.

Die Therapie sollte von einem Arzt überwacht werden, der mit der Behandlung der Gaucher-Krankheit vertraut ist.

### **☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

In Anbetracht der außergewöhnlich hohen Kosten des Arzneimittels – bezogen auf Jahrestherapiekosten je Fall- und der in der Regel lebenslang notwendigen Enzymsubstitution ist bei der Wahl der Einstiegsdosis und Erhaltungsdosis entsprechend dem Wirtschaftlichkeitsgebot der GKV stets die niedrigste individuell wirksame Dosis einzusetzen.

Zur Frage des optimalen Therapiebeginns und zur Dosiswahl sind neben nationalen Empfehlungen auch international publizierte Kriterien und Vorschläge zur Dosierung zu berücksichtigen (z.B. aus den Niederlanden, Israel, Australien, Kanada).

Die nach der Fachinformation und in publizierten Studien untere wirksame Dosis von (10 bis) 15 I.U./KG Körpergewicht alle 2 Wochen ist sowohl in der Initial-, als auch in der Dauertherapie nur zu überschreiten, wenn dies durch die individuelle Manifestation und ggf. den Verlauf anhand des vorliegenden international publizierten Erkenntnismaterials eindeutig begründet ist. Diese Überlegungen sind fallbezogen zu dokumentieren. Eine initiale Hochdosistherapie (60 I.U./KG Körpergewicht alle 2 Wochen) ist nur in besonderen Fällen, z.B. bei gravierenden Knochenveränderungen erforderlich.

Eine evtl. Erhöhung der Dosis setzt eine ausreichend lange Behandlung mit der niedrigeren Dosis voraus. Sie ist ebenfalls anhand klinisch relevanter Zielkriterien zu begründen.

Die Möglichkeit einer Dosisreduzierung ist im Rahmen regelmässiger Überprüfungen (i.d.R. Überwachung alle 6 Monate durch mit dem Krankheitsbild vertraute Ärzte) anhand klinisch relevanter Zielkriterien zu überprüfen.

Wenn trotz des Einsatzes der in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ genannten hohen Dosis von 60 I.U./Kg KG alle 2 Wochen über 12 Monate keine relevante Besserung derjenigen klinischen Manifestation, die die Therapie begründet haben, zu verzeichnen ist, muss das Absetzen von Imiglucerase geprüft werden.

Eine probatorische Behandlung mit Imiglucerase bei unklarer Diagnose oder unklarem ätiologischem Zusammenhang der Symptomatik mit der Typ 1-Gaucher-Krankheit ist unwirtschaftlich.

Eine Behandlung asymptomatischer, z.B. in Familienuntersuchungen identifizierter Gendefekttäger ist nicht indiziert.

Bei Übergewicht (Erhöhung des BMI) sind ernährungsmedizinische Maßnahmen angezeigt, da eine Gewichtszunahme direkte Auswirkungen auf die zu applizierende Dosis hat.

Die Anwendung von Imiglucerase bei akuten neuronopathischen Verlaufsformen (ehemals M. Gaucher Typ 2) ist ebenfalls nicht indiziert.

#### **Kosten**

Die jährlichen Therapiekosten (ohne Diagnostik) für Imiglucerase betragen lt. Lauer-  
taxe bei 70 kg Körpergewicht (N3, 400 I.U.):

Bei ca. 15 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen:	ca. 172.000 Euro
Bei ca. 18 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen:	ca. 230.000 Euro
Bei 60 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen:	ca. 630.000 Euro

Bei der Dosiswahl müssen die Packungsgrößen/Stückelungen beachtet werden. Z. B. würden bei Verordnung von 15 I.U./kg Körpergewicht bei 70 kg Körpergewicht alle 2 Wochen 150 I.U. Imiglucerase (Kosten: 825,-- Euro je Infusion) verworfen werden. Kleinere Dosisanpassungen können gelegentlich erfolgen, wenn das Verwerfen von Teilmengen vermieden werden soll. Die Dosis kann bis zur nächsten vollen Flasche gerundet werden, solange die monatliche Dosis insgesamt unverändert bleibt.

Kumuliert entstehen z.B. für einen Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg mit einer Lebenserwartung von 40 Jahren und einer mittelhohen Dosis von 30 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen prospektiv Lebenszeitkosten - bei heutigem Preisniveau - von 14 Mio. Euro. Eine Erhöhung oder Reduzierung der Dosis um 10 I.U./Kg Körpergewicht bedeutet in der Dauertherapie durchschnittliche Mehr- oder Minderkosten von 4,5 Mio. Euro auf Lebenszeit berechnet.

#### **Wirkungen**

Beim Morbus Gaucher handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Speicherkrankheit mit einem Defekt der Glucocerebrosidase. Die Substitution des defekten Enzyms durch das gentechnisch gewonnene Produkt Imiglucerase kann die Rückbildung der hämatologischen, visceralen und ossären Veränderungen bewirken, soweit diese potentiell reversibel sind und das Allgemeinbefinden verbessern. Erfolg-



reich behandelbar sind zudem krankheitsbedingte Wachstumsverzögerungen bei Kindern.

## ☒ **Wirksamkeit**

Die Zulassung des aus menschlicher Plazenta gewonnenen Vorgängerprodukts Alglucerase (Ceredase<sup>®</sup>) erfolgte zunächst in den USA und 1994 in Deutschland aufgrund einer kleinen nicht kontrollierten Pilotstudie mit der hohen Dosierung von 2 x 60 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen. Eine klinische Wirksamkeit der Dauertherapie mit Alglucerase wurde dokumentiert durch „Reduzierung der Spleno- und Hepatomegalie“, die „Verbesserung hämatologischer Mangelerscheinungen“, eine „Verbesserung der Knochenmineralisation“ und eine „Verbesserung von Kachexie und Verfall bei Kindern“. Das Ansprechen der Knochenveränderungen ist weniger regelhaft und z.T. deutlich verzögert zu beobachten.

Alglucerase wurde ab 1998 von dem rekombinanten Produkt Imiglucerase (Cerezyme<sup>®</sup>) abgelöst. Die Wirksamkeit der Enzymsubstitutionstherapie bei manifestem M. Gaucher Typ 1 ist unstrittig. Die hohen Kosten von Alglucerase/Imiglucerase führten bereits früh zu weiteren kleinen, bzgl. der Einschluss- und Zielkriterien usw. heterogenen Studien/Anwendungsbeobachtungen mit z.T. wesentlich niedrigeren Dosierungen (bis zu 1,15 I.U./kg Körpergewicht) und verkürzten Applikationsintervallen (3x / Woche). Die Spanne der in Studien / Anwendungsbeobachtungen eingesetzten Dosierungen reicht von 14 I.U./kg Körpergewicht / 4 Wochen bis zu 120 I.U./kg Körpergewicht / 4 Wochen.

Die Beurteilung der Ergebnisse wird international kontrovers diskutiert. Anders als z.B. in den Niederlanden oder in Israel wurde in deutschen Zentren z.T. auch in der Dauertherapie die Hochdosistherapie bevorzugt. In einer „Empfehlung der deutschen Therapiezentren“ aus dem Jahr 2000 werden - abhängig von der Manifestation - mittlerweile Dosierungen in einem Spektrum von 20-60 I.U. pro kg Körpergewicht alle 2 Wochen vorgeschlagen.

Randomisierte kontrollierte Studien zur Dosishöhe und zu den verschiedenen Intervallen liegen nicht vor. Dass derartige Studien grundsätzlich möglich sind, zeigt die einzige publizierte randomisierte Studie, die den Beleg der Gleichwertigkeit von Alglucerase und Imiglucerase als Ziel hatte.

Eine im Jahr 2000 publizierte, nicht randomisierte, vergleichende Studie (10 vers. 60 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen) des NIH ergab Hinweise auf einen unteren Schwellenwert von 10-15 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen für eine Wirksamkeit der Enzymsubstitutionstherapie bezogen auf die nichtskelettale Symptomatik. Die Hochdosistherapie, die ein rascheres klinisches Ansprechen zeigte, soll danach eher bei aggressiven Verläufen erwogen werden.

Das Vorliegen einer potentiell reversiblen, deutlichen Skelettmanifestation wird von vielen Autoren und in der Fachinformation als Begründung für eine initiale Hochdosistherapie mit ggf. nachfolgender Dosisreduzierung gesehen. Eine nationale und internationale Analyse der pathogenetisch entscheidenden Knochenmarksveränderungen mittels MRT ergab allerdings keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Dosis und Ansprechen der Knochenmarksveränderungen.

## ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die Verträglichkeit ist insgesamt gut. 15 % der mit Imiglucerase Behandelten entwickeln IgG-Antikörper. Bei diesen Patienten sind besondere Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. Klinische Zeichen einer Überempfindlichkeit gegen Imiglucerase werden bei 3 % beobachtet, die Behandlung muss dann ggf. aus- bzw. abgesetzt werden.

In der Schwangerschaft soll Imiglucerase nur eingesetzt werden, wenn dies unbedingt nötig ist.

*Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.*

## **Infliximab bei Rheumatoider Arthritis**

(z.B. Remicade®)

Beschluss vom: 26.02.2002  
In Kraft getreten am: 22.06.2002  
BAnz. 2002, Nr. 112 vom 21.06.2002, S. 13 577

### **☒ Indikation**

Infliximab ist ein chimärer, monoklonaler IgG1-Antikörper, der in Deutschland zugelassen ist zur Behandlung:

- der Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Präparate, einschließlich Methotrexat (MTX), angesprochen haben
- sowie zur Behandlung des Morbus Crohn (siehe gesonderten Therapiehinweis, veröffentlicht im Bundesanzeiger am 21.04.2001).

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit bei rheumatoider Arthritis sind nur für die kombinierte Anwendung mit MTX belegt.

### **☒ Wirkungen**

Der monoklonale, human-murine Antikörper bindet mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von Tumornekrosefaktor alpha ( $TNF\alpha$ ), aber nicht an Lymphotoxin- $\alpha$  ( $TNF\beta$ ). Infliximab bildet rasch stabile Komplexe mit menschlichem  $TNF\alpha$ , ein Vorgang, der mit der Hemmung von  $TNF\alpha$ -Bioaktivität einhergeht. Neben der nachweisbaren Reduktion von  $TNF\alpha$  kommt es zu einer Verminderung des normalerweise bei Patienten mit rheumatoider Arthritis erhöhten Entzündungsmarkers im Serum, dem C-reaktiven Protein (CRP) und zu einer Absenkung des Serum-Interleukin 6 (IL-6) Spiegels.

### **☒ Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit wurde bei 428 Patienten, die trotz Behandlung mit Methotrexat eine rheumatoide Arthritis haben, in einer fünfarmigen randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie untersucht. Eingesetzt wurden Placebo oder Infliximab in unterschiedlichen Dosierungen (3mg/kg oder 10mg/kg) und Infusionsintervallen (4 bzw. 8 Wochen nach jeweils 3 initialen Infusionen in den Wochen 0-2-6). Die vorbestehende Therapie mit MTX (im Median 15 mg/Tag) wurde beibehalten.

Eine Verbesserung der klinischen Symptomatik (definiert als mindestens 20%ige Reduktion nach den ACR-Kriterien) wurde bei der später zugelassenen Applikationsweise (3 mg / Kg Körpergewicht alle 8 Wochen + MTX) nach 54 Wochen bei 36 von 86 Patienten (42 %) beobachtet, (Placebo + MTX: 15 / 88). Auch ein radiologischer Score (Hemmung der Progression der Gelenkerstörung) und die Beurteilung der körperlichen Funktionsfähigkeit zeigten einen günstigeren Verlauf in der Therapiegruppe. Das klinische Ansprechen war ab der 2. Woche zu verzeichnen. Es konnte im bisher vorgestellten Zeitraum (bis zur 102. Woche) aufrechterhalten

werden. Eine Dosissteigerung oder die Verkürzung der Infusionsintervalle führten zu keinem signifikant besseren Ansprechen. (Fachinfo, Lipsky)

#### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Infliximab ist kontraindiziert bei Patienten mit Tuberkulose oder anderen opportunistischen Infektionen, schweren Infektionen wie Sepsis, Abszessen, Infektionen sowie mittelschwerer oder schwerer Herzinsuffizienz. Bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz ist besondere Vorsicht geboten.

Gebärfähige Frauen sollten eine adäquate Empfängnisverhütung betreiben und diese über mindestens sechs Monate nach der letzten Infusion fortführen. Bei Kindern unter 17 Jahren ist die Wirksamkeit und Verträglichkeit bisher nicht geprüft.

Die Patienten müssen vor, während und nach der Behandlung mit Remicade® hinsichtlich des Auftretens von Infektionen, einschließlich einer Tuberkulose, genau beobachtet werden. Bei Auftreten einer schweren Infektion oder Sepsis muss die Behandlung mit Remicade® abgesetzt werden.

Bevor die Therapie mit Remicade® begonnen wird, müssen alle Patienten hinsichtlich einer aktiven oder inaktiven ("latenten") Tuberkulose beurteilt werden. Diese Beurteilung muss eine ausführliche klinische Anamnese, einschließlich einer Tuberkulosevorerkrankung oder möglichem Kontakt zu Tuberkulose-Kranken und einer vorherigen und/oder derzeitigen immunsuppressiven Therapie, umfassen. Geeignete Screeningtests, d. h. ein Tuberkulintest und eine Röntgenaufnahme des Thorax, sollten bei allen Patienten durchgeführt werden. Ärzte, die Remicade® verordnen, sollten daran denken, dass es bei schwer kranken oder immungeschwächten Patienten zu falsch-negativen Ergebnissen beim Tuberkulintest kommen kann. Bei Diagnose einer aktiven Tuberkulose darf auf keinen Fall eine Behandlung mit Remicade® eingeleitet werden.

Bei Bestehen einer inaktiven Tuberkulose muss eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung für den Patienten vorgenommen werden. Für den Fall einer positiven Therapieentscheidung muß zunächst eine Anti-Tuberkulose-Behandlung erfolgen.

Infliximab wird sowohl mit akuten infusionsbedingten Reaktionen, einschließlich anaphylaktischem Schock als auch einer verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion in Zusammenhang gebracht. Akute infusionsbedingte Reaktionen treten während oder innerhalb von zwei Stunden nach der Infusion auf und sind während der ersten und zweiten Infusion am wahrscheinlichsten.

Bei einigen Patienten können gegen Infliximab gebildete Antikörper schwerwiegende allergische Reaktionen verursachen. Diese Antikörper können nicht immer in Serumproben nachgewiesen werden. Bei 25 % der Patienten wurde eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet, wenn Infliximab nach einem Zeitraum von zwei bis vier Jahren erneut eingesetzt wurde. Eine erneute Anwendung nach einer Therapiepause von mehr als 15 Wochen wird nicht empfohlen.

## ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Behandlung mit Infliximab stellt eine Alternative zur Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis dar, wenn eine Therapie mit allen individuell indizierten DMARD's ("Basistherapeutika") einschließlich MTX bis zu einer Dosis von 25 mg pro Woche (+ ggf. Folsäure) und deren Kombinationen erfolglos geblieben ist (Smolen 1999, Furst 2000). Diese müssen lang genug (in der Regel mindestens 6 Monate), in adäquater Dosis und unter fachlich kompetenter Überwachung eingesetzt worden sein (Empf.)

Bei der Indikation Rheumatoide Arthritis erfolgt die Infusion nach der Initialphase (0.-2.-6. Woche) alle 8 Wochen. Für höhere Dosierungen als 3mg/kg oder eine Verkürzung des Infusionsintervalls auf z.B. 4 oder 6 Wochen liegt keine Zulassung vor.

Infliximab muss zusammen mit MTX verabreicht werden. Soweit eine Indikation für eine Therapie mit einem TNF alpha-Hemmer besteht und keine gesicherte Kontraindikation für MTX oder Infliximab vorliegt, ist derzeit eine Prioritätensetzung aufgrund der Studienlage nicht möglich (Klippel). Damit stellt die Wirtschaftlichkeit einen wesentlichen Gesichtspunkt bei der Produktwahl dar. Die Praxisausstattung (Unterbringung für die 2stündige Infusion und die 1-2stündige Nachüberwachung) begründet keine unwirtschaftliche Produktwahl.

Die Therapie ist zu beenden, wenn nach 8 - 12 Wochen keine signifikante Besserung der klinischen und humoralen Entzündungsaktivität zu verzeichnen ist (Furst).

Infliximab ist weder zugelassen noch hinreichend evaluiert für die Anwendung bei weiteren entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie der Juvenilen Chronischen Arthritis oder seronegativen Spondarthritis (z.B. Ankylosierende Spondylitis).

## ☒ Kosten

Bei rheumatoider Arthritis werden für einen Erwachsenen pro Infusion 2 bzw. 3 Trockenampullen benötigt (3mg/kg Körpergewicht). Somit ist pro Infusion mit Kosten von ca. 1.660 € bzw. (häufiger) 2.390,- € zuzüglich der Kosten für MTX zu rechnen.

Wirkstoff	Dosierung	pro Infusion	Jahrestherapiekosten * im 1. Jahr + MTX 15mg oral/pro Woche
Infliximab	bis 66 kg 2 Durchstechflaschen pro Infusion	rd. 1.660,- €	rd.13.500,- €
Infliximab	bis 100 kg 3 Durchstechflaschen pro Infusion	rd. 2.390,- €	rd.19.300,- €

(\*Die Berechnung erfolgte für das erste Jahr mit 8 Infusionen. 0.-2.-6.-14.-22.-30.-38.-46. KW plus 15 mg MTX/oral pro Woche; Kosten ca. 180,- €)

## Infliximab bei Morbus Crohn

(z.B. Remicade<sup>®</sup>)

Beschluss vom: 16.10.2000

In Kraft getreten am: 22.04.2001

BAnz. 2001, S. 7 478

### ☒ Indikation

Infliximab ist ein chimärer, monoklonaler IgG1-Antikörper, der in Deutschland zugelassen ist zur Behandlung:

- einer schwergradigen, aktiven Form des Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und / oder einem Immunsuppressivum auf diese Behandlung nicht ansprechen und
- von Morbus Crohn mit Fistelbildung bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einer konventionellen Behandlung auf diese nicht ansprechen.
- zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (gesonderter Therapiehinweis hierzu folgt)

Von der europäischen Zulassungsbehörde wurde dem Hersteller die Zulassung mit der Auflage erteilt, zusätzliche Informationen über die Erhaltungstherapie bereitzustellen.

### ☒ Wirkungen

Der monoklonale, human-murine Antikörper bindet mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von Tumornekrosefaktor alpha ( $TNF\alpha$ ), aber nicht an Lymphotoxin- $\alpha$  ( $TNF\beta$ ). Infliximab bildet rasch stabile Komplexe mit menschlichen  $TNF\alpha$ , ein Vorgang, der mit dem Verlust von  $TNF\alpha$ -Bioaktivität einhergeht. Neben der nachweisbaren Reduktion von  $TNF\alpha$  kommt es zu einer Verminderung des normalerweise bei Crohn-Patienten erhöhten Entzündungsmarkers im Serum, dem C-reaktiven Protein (CRP).

### ☒ Wirksamkeit

#### Aktiver Morbus Crohn

Die Wirksamkeit wurde bei 108 Patienten mit einer mäßig bis schwergradigen, aktiven Form von Morbus Crohn (Morbus Crohn-Aktivindex (CAI) zwischen 220 und 400) in einer randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studie überprüft. Zusätzlich mussten die Patienten zuvor erfolglos über mindestens acht Wochen mit Mesalazin oder zumindest über die letzten acht Wochen mit einer Maximaldosis von 40 mg / Tag Kortikosteroide oder über mindestens sechs Monate 6-Mercapto-purin beziehungsweise Azathioprin vorbehandelt sein. Der Beginn des Ansprechens wurde innerhalb von zwei Wochen beobachtet, das maximale Ansprechen wurde nach vier Wochen erreicht.

## **Fistelbildung bei Morbus Crohn**

Die Wirksamkeit wurde auch in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie an 94 Patienten mit Morbus Crohn mit Fistelbildung überprüft, deren Fistel mindestens drei Monate bestand. Die gleichzeitige Verabreichung stabiler Dosen von konventionellen Therapien mit Kortikosteroiden, Aminosalizylaten, Antibiotika, Methotrexat, 6-Mercaptopurin oder Azathioprin war zulässig und 83 % erhielten weiterhin mindestens eines dieser Arzneimittel.

Die mittlere Zeit bis zum Einsetzen eines Ansprechens der mit Infliximab behandelten Gruppe betrug zwei Wochen. Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug zwölf Wochen; nach 22 Wochen bestand bezüglich der Anzahl der Patienten mit Ansprechen keine Differenz zwischen Placebo und den beiden Infliximabdosierungen. Es wurden zu wenig Patienten mit Abdominalfisteln in den Studien behandelt, um die Wirksamkeit zu beurteilen. Neue Fisteln bildeten sich bei ungefähr 15 % der Patienten unabhängig davon, ob sie mit Placebo oder Infliximab behandelt wurden.

### **☒ Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Infliximab ist kontraindiziert bei Patienten mit Sepsis oder mit klinisch manifesten Infektionen und/oder Abszessen. Außerdem darf das Medikament nicht Patienten verabreicht werden, die in der Anamnese eine vorbestehende Überempfindlichkeit gegenüber Infliximab, murinen Proteinen oder irgendeinem Hilfsstoff aufweisen.

Gebärfähige Frauen sollten eine adäquate Empfängnisverhütung betreiben und diese über mindestens sechs Monate nach der letzten Infusion fortführen. Bei Kindern unter 17 Jahren ist die Wirksamkeit und Verträglichkeit bisher nicht geprüft; eine solche Behandlung sollte vermieden werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Infliximab waren insgesamt Kopfschmerzen (23 %), gastrointestinale Nebenwirkungen (17 %) und Infektionen des oberen Respirationstraktes (16 %).

Infliximab wurde mit akuten infusionsbedingten Reaktionen und einer verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion in Zusammenhang gebracht. Diese unterscheiden sich im Zeitpunkt des Auftretens.

Akute infusionsbedingte Reaktionen treten während oder innerhalb von zwei Stunden nach der Infusion auf und sind während der ersten und zweiten Infusion am wahrscheinlichsten. Einige Reaktionen können mäßig bis schwerwiegend sein und einer symptomatischen Behandlung bedürfen. Deshalb sollten eine Notfallausrüstung und Notfallmedikation zur Behandlung dieser Reaktionen zum Sofortgebrauch zur Verfügung stehen.

Bei einigen Patienten können sich gegen Infliximab gerichtete Antikörper bilden und schwerwiegende allergische Reaktionen verursachen. Diese Antikörper können nicht immer in Serumproben nachgewiesen werden.

Eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion wurde bei 25 % der Patienten beobachtet, die mit Infliximab nach einem Zeitraum von zwei bis vier Jahren ohne Infliximab-Behandlung wieder behandelt wurden. Anzeichen und Symptome beinhalten Myalgie und/oder Arthralgie mit Fieber, Pruritus, Gesichts-, Hand- oder Lippenödem, Dysphagie, Urtikaria, Hals- und/oder Kopfschmerzen.

Über schwere Infektionen, einschließlich Sepsis und tödliche Infektionen, ist bei Patienten mit TNF-blockierenden Substanzen berichtet worden. Die meisten dieser schweren Infektionen bei mit Infliximab behandelten Patienten sind unter gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie aufgetreten. Klinische Symptome, die auf ein Lupus-ähnliches Syndrom hindeuten, traten in seltenen Fällen auf.

Bei Patienten mit Morbus Crohn und rheumatoider Arthritis, die mit Infliximab behandelt wurden, traten in einzelnen Fällen Lymphome und Myelome auf. Es ist unbekannt, ob die wiederholte Verabreichung von Infliximab die Entstehung dieser Erkrankungen verursachen kann.

#### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Behandlung mit Infliximab ist nur bei schwergradigen, aktiven und therapieresistenten Formen des Morbus Crohn sowie beim Morbus Crohn mit Fistelbildung nach Versagen einer vollständigen und adäquaten konventionellen Behandlung indiziert. Zu den anerkannten Behandlungen gehört die Gabe von Kortikosteroiden, Aminosalizylaten, Immunsuppressiva und Antibiotika so wie Ernährungsumstellung. Erst wenn diese Behandlungsstrategien in Art und Dosierung für den individuellen Patienten angepasst erfolglos durchgeführt wurden, ist eine einmalige beziehungsweise bei Fisteln dreimalige Infusion von Infliximab zu erwägen. Häufigere Gaben beziehungsweise höhere Dosierungen als 5 mg/kg Körpergewicht sind unwirtschaftlich. Patienten, die auf eine Infusion nicht angesprochen haben, werden im allgemeine auch nicht auf weitere reagieren.

Falls die Anzeichen und Symptome des Morbus Crohn wieder auftreten, kann Infliximab entsprechend der Fachinformation innerhalb von 14 Wochen nach der letzten Infusion erneut verabreicht werden. Bei der schwergradigen, aktiven Form des Morbus Crohn wurden Wirksamkeit und Sicherheit über eine einmalige Behandlung hinaus bisher jedoch nicht nachgewiesen. Bei Patienten mit Morbus Crohn und Fistelbildung wurden die Sicherheit und Wirksamkeit über die dreimalige Gabe hinaus nicht untersucht. Mit schwerwiegenden Nebenwirkungen muss bei erneuter Behandlung gerechnet werden.

#### ☒ Kosten

Remicade kostet je Trocken-Ampulle 100 mg 926,79 Euro.

Bei Fisteln ist mit Kosten für 3 Infusionen in Höhe von ca. 8.180,67 Euro zu rechnen (bezogen auf einen 60 kg schweren Patienten).

Dem stehen folgende Monatskosten für in der Behandlung des Morbus Crohn anerkannte Wirkstoffe gegenüber:

Wirkstoff	Dosierung	Kosten 30 Tage
Prednisolon	50 mg/d	20,45 Euro
Budesonid	9 mg/d	180,49 Euro
Azathioprin	ca. 140mg/d	114,02 Euro
Mesalazin	4,0 g/d	166,08 Euro
Sulfasalazin	4,0 g/d	90,50 Euro



## Inhalierbares, kurzwirksames Humaninsulin (Exubera®)

Beschluss vom: 17.10.2006  
In Kraft getreten am: 14.01.2007  
BAnz. 2007, S. 439

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Wirksamkeit von Exubera® ist mit der von subcutan injiziertem (s.c.) Normalinsulin vergleichbar. Allerdings verteuert Exubera® die Behandlung um das Fünffache. Exubera® ist unwirtschaftlich. Außerdem kann wegen der fehlenden Langzeitdaten und des unklaren Risikos im Vergleich zu s.c. Insulin eine Empfehlung zur Verordnung von Exubera® nicht gegeben werden. Patienten oder Patientengruppen, die von der Gabe des inhalierbaren Insulins gegenüber der s.c. Applikation einen klinischen Nutzen haben könnten, konnten in Studien nicht identifiziert werden.

Auch das Argument, dass an sich insulinpflichtige Patienten, die wegen Vorbehalten gegenüber Spritzen diese Therapieoption umgehen bzw. hinauszögern und deswegen eher auf ein inhalierbares Insulin einzustellen sein werden, greift wegen der höheren Hypoglykämierate und den deswegen häufigeren Blutzuckerselbstkontrollen nicht. Die Stiche durch die modernen Insulinpens sind kaum spürbar, wohin gegen die Blutentnahme aus der Fingerbeere schmerzhafter sein kann.

### ☒ Kosten

Arzneimittelname	I. E.	Packungsgröße	DDD: 40 I. E.	Kosten für 1 Jahr
Exubera® Kaps. 3 mg	40 I. E. (5 Kaps.)	270 Kaps.	5,70 €	2080,- €
Huminsulin Normal 40 (Durchstechflasche)	40 I. E.	5x10 ml	1,16 €	423,- €
Huminsulin Normal 100 (Durchstechflasche)	100 I. E.	5x10 ml	1,06 €	387,- €
Huminsulin Normal 100 für Pen	100 I. E.	10x3 ml	1,18 €	431,- €

Stand: 15. Juni 2006

Gegenüber der Verordnung von Normalinsulin fallen bei Exubera® wegen der notwendigen Therapiekontrolle weitere Kosten für pulmologische und labortechnische Untersuchungen an.

## ☒ Indikation

Das inhalierbare Insulin (Exubera®) wurde im Januar 2006 von der europäischen Zulassungsbehörde EMEA zugelassen und wird seit Mai 2006 in Deutschland vertrieben. Exubera® ist zugelassen

1. zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus, die mit oralen Antidiabetika nicht zufrieden stellend eingestellt sind und eine Insulintherapie benötigen bzw.
2. 2. zusätzlich zu lang wirkendem oder verzögert wirkendem, subkutanem Insulin außerdem - nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung - zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus.

Eine Zulassung für Kinder und Jugendliche besteht derzeit wegen fehlender Untersuchungen zur Langzeitverträglichkeit nicht. Außerdem liegen für Patienten  $\geq$  75 Jahren nur begrenzte Erfahrungen vor.

## ☒ Wirkungen

Das inhalierbare Insulin besteht aus einem Trockenpulver auf der Basis von Humaninsulin. Es wird in einem speziellen Inhaliergerät, welches etwa die Größe einer kleinen Getränkedose hat, aus einer verblisterten Trockenpackung freigesetzt und danach eingeatmet. Die Insulinfreisetzungseinheit muss alle 2 Wochen ausgetauscht, das Inhaliergerät jährlich erneuert werden.

Als kurzwirksames Humaninsulin wird der Wirkstoff schneller resorbiert, als bei s.c. Applikation. Es sollte innerhalb von 10 Minuten vor Beginn der Mahlzeit gegeben werden. Exubera® ist somit den kurzwirksamen, subkutanen Human- und Analoginsulinen in Wirkung und Indikationsstellung gleich gestellt.

## ☒ Wirksamkeit

In drei auf Nichtunterlegenheit angelegten Studien, in denen Exubera® mit s.c. Insulin verglichen wird, sind sowohl Patienten mit Typ 1 als auch Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus eingeschlossen. Die Senkung des HbA 1c Wertes unter Exubera® ist vergleichbar mit der unter s.c. Insulinen. Die Studien zeigen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien unter Exubera® bei Patienten mit Typ 1 Diabetes.

Eine vergleichende Studie über 2 Jahre zur Wirksamkeit und Sicherheit von Exubera® bei Typ 1 Diabetes mellitus zeigte keinen klinisch relevanten Unterschied in der Blutzuckerkontrolle. Auch eine weitere Studie mit Typ 2 Diabetes mellitus Patienten zeigte in einer Zwischenauswertung nach 1 Jahr ebenfalls keinen Unterschied in der Kontrolle der HbA 1c Werte. Das Risiko für Hypoglykämien war in beiden Studienarmen vergleichbar.

Im Vergleich mit oralen Antidiabetika hat Exubera® einen günstigeren Einfluss auf den HbA 1c Wert. Es wurde allerdings in Studien kein Vergleich zwischen Exubera® plus oralen Antidiabetika und s. c. Insulin plus oralen Antidiabetika durchgeführt.

Von allen Studien sind Patienten mit systemischen Erkrankungen, ausgenommen mit gut kontrollierter und stabil eingestellter Hypertonie bzw. Diabetes bezogenen Komplikationen, ebenso ausgeschlossen wie schlecht eingestellte Diabetiker. Weiterhin ausgeschlossen waren Patienten mit Neigung zu schweren Hypoglykämien, Raucher und Patienten mit Lungenfunktionseinschränkungen wie Asthma. Von den Studien zu Typ 2 Diabetes mellitus waren zusätzlich ausgeschlossen u. a. Patienten mit Neuropathie und mit Arzneimittelallergien in der Vorgeschichte.

Studienabbrüche sind in der Exubera®-Gruppe wegen unerwünschter Wirkungen häufiger als im Vergleichsarm. Die Beurteilung der Langzeitsicherheit von Exubera® bei Typ 1 Diabetikern wird durch eine hohe Abbruchrate im follow up (mehr als 50%) und einer Abbruchrate von 6,7 % wegen ungenügendem Behandlungserfolg erschwert. Patienten, sowohl mit Typ 1 als auch mit Typ 2 Diabetes mellitus, die zur konventionellen Therapie zurückkehrten, zeigten eine verbesserte Blutzuckerkontrolle als die, die in der Exubera®-Gruppe verblieben.

Alle bei der Zulassung bewerteten kompletten Phase II/III Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Exubera® waren kontrollierte, randomisierte, multi-zentrische Studien mit offenem Parallel-Gruppen-Design. Hinsichtlich des offenen Studiendesigns wird in einem Gutachten der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA auf die Möglichkeit eines Selektionsbias hingewiesen. Dies betrifft sowohl die Randomisierung (Zuteilung von besonders geeigneten Patienten in die Exubera®-Gruppe) als auch die Interpretation von Studienabbrüchen. Hier wird vermutet, dass ein Teil der Studienabbrüche, die mit „Widerruf des Einverständnisses“ oder mit „Patient will nicht länger teilnehmen“ angegeben werden, auf unerwünschte Wirkungen oder mangelnde Wirksamkeit zurückzuführen und damit falsch kodiert sind.

#### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Die Entscheidung zur Zulassung von Exubera® zur Behandlung von Typ 1 Diabetes mellitus fiel im zuständigen Ausschuss für Humanarzneimittel bei der EMEA nicht einstimmig aus. Einige Mitglieder hatten Bedenken wegen der unklaren Langzeitsicherheit einschließlich der Immunogenität und der geringen Dosisflexibilität sowie des Risikos einer variablen Absorption in verschiedenen Situationen. Sie plädierten dafür, die Zulassung auf die Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus zu beschränken. Die Patienten seien weniger sensibel für Dosischwankungen, im Allgemeinen älter und deshalb besser Therapieempfehlungen und einem „Risk Management Plan“ zugänglich.

Der für ein Insulin neue Zugangsweg über die Lungenalveolen birgt kurz-, mittel- und langfristige unvorhersehbare Risiken. Das inhalierbare Insulin führt zu einer Verminderung der Lungendiffusionskapazität. Dies scheint nach Absetzen reversibel zu sein. In wenigen Fällen kam es zu Studienabbrüchen wegen bedenklicher Verschlechterung der Lungenfunktion. Vor Beginn sowie nach den ersten 6 Therapiemonaten muss bei allen Patienten eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt werden. Die weiteren pulmonologischen Kontrollen ergeben sich dann aus den ggf. veränderten Messwerten.

Die Langzeitauswirkungen auf die Lungenfunktion können derzeit nicht sicher abgeschätzt werden. Im Rahmen eines so genannten „Risk Management Plan“ hat der Hersteller weitere Studien zur Langzeitsicherheit von Exubera® vorzulegen, die

u.a. auch weitere Erkenntnisse über das Risiko der Entstehung von Lungenkrebs oder seltenen pulmonalen Ereignissen bringen sollen.

Um Risiken bei einer breiten Anwendung außerhalb von kontrollierten Studienbedingungen zu minimieren, ist bei neu einzustellenden Patienten Folgendes strikt zu beachten:

- Dosierung: Exubera® wird in 1 mg und 3 mg Blistern angeboten, die allerdings nicht bioäquivalent sind. Die aufeinander folgende Inhalation von von drei 1 mg Einzeldosen führt zu einer deutlich höheren Insulinexposition als die Inhalation einer 3 mg Einzeldosis. Deshalb darf ein 3 mg Blister nicht durch drei 1 mg Blister ersetzt werden.
- Asthma und COPD: Strikte Kontraindikationen bestehen für Patienten mit einem schlecht kontrollierten, instabilen oder schweren Asthma und für die mittelschweren und schweren COPD Patienten. Außerdem wird aus Gründen der „pulmonalen Sicherheit“ in der Fachinformation empfohlen, Exubera® bei bestehenden Lungenkrankheiten, z. B. Asthma, COPD, nicht anzuwenden, da nur begrenzte Daten über die Sicherheit der Anwendung bei solchen Patienten vorliegen.
- Husten: 25 % aller Patienten klagen nach der Inhalation von Exubera® über Husten. 1,0 % der Patienten haben die Therapie wegen Hustens abgebrochen.
- Rauchen: Raucher und Exraucher bis zu 6 Monaten sind von der Therapie mit Exubera® ausgeschlossen. Auch akutes Passivrauchen führt bei Nichtrauchern zur Senkung der Bioverfügbarkeit von Exubera®.
- Akute Atemwegsinfektionen: Beim Auftreten von akuten Atemwegserkrankungen sind engmaschige Blutzuckerkontrollen und ggf. Dosisanpassungen erforderlich. Die gleichzeitige Gabe von Bronchodilatoren erhöht die Hypoglykämiegefahr. Erfahrungen bei der Anwendung von Exubera® im Zusammenhang mit Pneumonien bestehen nicht.
- Langzeittherapie: Neben diesen kurz- und mittelfristigen Wirkungen am bronchopulmonalen System ist zurzeit eine sichere Aussage über langfristige unerwünschte Nebenwirkungen nicht möglich. Diese sind jedoch im Hinblick auf die kurz- und mittelfristigen bereits bekannten Nebenwirkungen zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinesfalls auszuschließen. Dagegen wird die langfristige subkutane Insulinapplikation bislang gut und unproblematisch toleriert.
- Hypoglykämierisiko: Die Studienlage zeigt ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien unter inhalierbarem Insulin bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus. Trotz vergleichbarer blutzuckersenkender Wirkungen traten signifikant mehr schwerwiegende Hypoglykämien unter Exubera® als unter s.c. Insulin auf. Für Typ 2 Diabetes liegt keine Studie mit vergleichbaren Therapievorsetzungen vor, ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien ist aber nicht ausgeschlossen.
- Antikörperbildung: Grundsätzlich kann es bei allen Insulinen und Applikationsarten zur Antikörperbildung kommen. Exubera®-Patienten entwickelten jedoch deutlich häufiger Insulinantikörper, die auch höhere Titer aufwiesen, als bei s.c. Applikation. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar. Eine

schlechtere Blutzuckereinstellung lässt sich in Studien nicht nachweisen. Dennoch ist bei allen Patienten eine Antikörperkontrolle im weiteren Krankheitsverlauf angezeigt. Ob die verstärkte Antikörperbildung langfristig klinisch von Bedeutung ist, muss der Hersteller in weiteren Studien klären.

- Schwangerschaft: Exubera® darf nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Patienten, die unter einer Exubera®-Therapie schwanger werden, müssen auf s.c. Insulin umgestellt werden, da das Risiko durch Insulin-antikörper für das ungeborene Kind nicht bekannt ist.
- Weitere Nebenwirkungen: Häufige Nebenwirkungen sind Dyspnoe (4%) und Auswurf (bis 4%). Gelegentlich wird über Nasenbluten, Veränderung der Stimme, trockenen Mund und Brustschmerzen berichtet.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## Leflunomid

(z. B. Arava<sup>®</sup>)

Beschluss vom: 16.08.2007

In Kraft getreten am: 21.12.2007

BAnz. 2007, Nr. 238 vom 20.12.2007, S. 8 316

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

#### Rheumatoide Arthritis

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) sollten möglichst frühzeitig mit Basistherapeutika (Basistherapeutikum = Disease Modifying Antirheumatic Drug = DMARD) behandelt werden, um die Entwicklung von Funktionseinschränkungen zu vermeiden.

Ein engmaschiges Monitoring der Krankheitsaktivität unter Therapie mit DMARDs ist wichtig für die Prognose der Erkrankung. Ein unzureichendes Ansprechen sollte umgehend zu Therapie-Modifikationen führen.

Bei früher RA sind Methotrexat (MTX) und Sulfasalazin (SSZ) sowohl hinsichtlich ihres Effektivitäts- und Toxizitätsprofils als auch unter wirtschaftlichem Aspekt DMARDs der ersten Wahl. Chloroquin, Auranofin und Hydroxychloroquin werden bei früher RA als schwächer wirksam eingeschätzt als MTX, SSZ, parenterales Gold, Ciclosporin und Penicillamin.

Leflunomid ist dagegen bisher nicht untersucht bei Patienten im frühen Stadium der RA.

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien hat sich Leflunomid als ähnlich wirksam erwiesen wie MTX oder SSZ (s.u. Abschnitt Wirksamkeit). Unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten bietet es sich als Mittel der zweiten oder dritten Wahl an.

Bei therapierefraktären Verläufen kann sein Einsatz erwogen werden bevor auf einen TNF Alpha Blocker umgestellt wird.

Die Überlegenheit einer Kombination von Leflunomid mit einem Tumornekrosefaktor (TNF) Alpha Blocker gegenüber einer TNF Alpha Blocker Monotherapie ist durch randomisierte kontrollierte Studien nicht belegt. Vergleichende Studien zur Kombination von TNF Alpha Blockern mit MTX gibt es nicht. Es ist bisher kein TNF Alpha Blocker explizit für eine Kombinationstherapie mit Leflunomid zugelassen.

Bei ungesichertem Nutzen und erhöhtem Risiko für toxische Nebenwirkungen ist eine Kombinationstherapie von Leflunomid mit TNF Alpha Blockern in der Regel unwirtschaftlich. Für den Fall einer Unverträglichkeit von MTX auch in niedrigeren Dosierungen bzw. Vorliegen von Kontraindikationen, die den Einsatz von MTX ausschließen, sind die TNF Alpha Inhibitoren Adalimumab und Etanercept auch als Monotherapie zugelassen. Bei Versagen einer Therapie mit TNF Alpha Blockern stehen für diese Situation zugelassene Biologicals wie Abatacept oder Rituximab zur Verfügung.

## Psoriasis-Arthritis

Die Wirkung aller bisher untersuchten DMARDs bei der Psoriasis-Arthritis wird generell als gering bis mittelmäßig eingeschätzt. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis konnte für kein DMARD in dieser Indikation eine Verzögerung der Progression von Gelenkdestruktionen belegt werden. Es existieren bisher keine vergleichenden Studien von Leflunomid mit anderen Basistherapeutika zur Wirksamkeit bei Psoriasis-Arthritis.

Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die gleichzeitig systemisch behandlungsbedürftige Hautläsionen aufweisen, sollten primär mit MTX oder Ciclosporin behandelt werden, da bei diesen Substanzen eine gute Wirksamkeit nicht nur bezüglich der dermatologischen Symptome, sondern auch bezüglich der arthritischen Symptome belegt ist.

Bei der kleinen Gruppe von Patienten mit Psoriasis-Arthritis ohne wesentliche dermatologische Symptomatik kommt, sofern eine Therapie mit NSAR nicht ausreichend ist, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Einsatz von Leflunomid oder MTX in Betracht.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## ☒ Kosten

Vergleich der Jahrestherapiekosten verschiedener DMARDs und TNF Alpha Blocker:

Wirkstoff	übliche Dosierungen	Jahrestherapiekosten	Anmerkung
<b>Leflunomid</b>	10 mg / d	<b>948 €</b>	
	20 mg / d	<b>1.333 €</b>	
<b>MTX oral*</b>	10 mg / Woche	<b>96 €</b>	zusätzl. Folsäure 5mg/ Woche (rd.10 €)
	15 mg / Woche	<b>150 €</b>	
<b>Sulfasalazin*</b>	2 g / d	<b>382 €</b>	
<b>parenterales Gold</b>	2 x 50 mg / Monat	<b>558 €</b>	
<b>Ciclosporin*</b>	2 x 100 mg	<b>4.226 €</b>	2,5 bis max. 5 mg / kg KG
<b>Infliximab</b>	3mg / kg KG	<b>20.061 €</b>	Kombination mit MTX obligat, Kosten müssen dazu gerechnet werden
	3mg / kg KG	<b>35.107 €</b>	Dosiseskalation, ab 12. W alle 4 Wochen
	7,5 mg / kg KG	<b>41.415 €</b>	Dosiseskalation, ab 12. W alle 8 Wochen
<b>Etanercept</b>	50 mg / Woche	<b>22.845 €</b>	
<b>Adalimumab</b>	40 mg / 2 Wochen	<b>22.845 €</b>	Kombination mit MTX bei dieser Dosis obligat, Kosten müssen dazu gerechnet werden
	40 mg / Woche	<b>45.690 €</b>	Monotherapie

Preisstand 01.07.2007, berücksichtigt wurde die jeweils größte verfügbare Packungsgröße  
 \* Berechnung erfolgte auf Basis von Festbeträgen, Generika unterhalb Festbetrag verfügbar  
 Weitere Informationen finden Sie in den Therapiehinweisen zu TNF Alpha Inhibitoren.



## ☒ Indikation

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum. Es ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit aktiver rheumatoider Arthritis und aktiver Psoriasis-Arthritis.

Eine Zulassung für die Indikation der juvenilen rheumatoiden Arthritis wurde von der EMA im November 2005 abgelehnt.

Die Behandlung mit Leflunomid wird mit einer Dosierung von 100 mg täglich über drei Tage begonnen. Die empfohlene Erhaltungsdosis bei rheumatoider Arthritis beträgt 10 bis 20 mg Leflunomid täglich. Die Dosis von 20 mg hat Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit, während die 10-mg-Dosierung ein günstigeres Sicherheitsprofil aufweist.

Bei Psoriasis-Arthritis beträgt die Erhaltungsdosis 20 mg täglich.

Die Therapie sollte nur von Fachärzten, die über ausreichende Erfahrung in der Behandlung von rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis verfügen, eingeleitet und überwacht werden (in der Regel von internistischen Rheumatologen).

## ☒ Wirkungen

Leflunomid wirkt antiproliferativ und hat immunsuppressive und antiphlogistische Eigenschaften. Als wesentlicher Wirkmechanismus gilt die Hemmung des Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase. Hierdurch wird die Synthese von Pyrimidin bzw. Nukleinsäuren beeinträchtigt. Die Proliferation aktivierter Lymphozyten wird gehemmt.

## ☒ Wirksamkeit

### Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit und Effektivität von Leflunomid bei RA wurde in 3 großen randomisierten kontrollierten doppel-blinden multizentrischen Studien über 6 und 12 Monate untersucht (US 301, MN 301, MN 302). Diese Studien wurden anschließend bei erhaltener Verblindung mit verbliebenen Patienten bis zu zwei Jahren fortgeführt (US 301, MN 303 / MN 305, MN 304). Primäre Effektivitätsparameter waren in allen Studien die Verbesserungen nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR: Reduzierung der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke zzgl. 3 von 5 weiteren Kriterien).

Zwei Studien hatten in der Anfangsphase einen Placebo-Arm. Direkte Vergleiche mit anderen Basistherapeutika erfolgten in diesen Studien mit MTX und SSZ.

Gegenüber Placebo erwies sich Leflunomid als effektives Basistherapeutikum mit signifikanter Verbesserung der ACR Response, des Funktionsstatus sowie einer Verminderung der radiologisch erfassbaren Progression (MN 301, US 301).

In der hauptsächlich in Europa durchgeführten Studie MN 302/ MN 304 und der nordamerikanischen Studie US 301 wurden Leflunomid vs. MTX bzw. Leflunomid vs. MTX vs. Placebo untersucht.

In MN 302/ MN 304 (1-Jahreskohorte = 999; 2-Jahreskohorte = 612) waren die ACR 20 Responder-Raten der 1-Jahreskohorte unter MTX signifikant höher. Dieser Unterschied blieb im zweiten Jahr numerisch bestehen, war aber nicht mehr signifikant.

Bezogen auf den Funktionsstatus gemessen am Health Assessment Questionnaire (HAQ) war MTX dem Leflunomid in der 1-Jahreskohorte ebenfalls überlegen. Der Unterschied war in der 2-Jahreskohorte nicht mehr signifikant.

Die Auswertung radiologischer Befunde von 64% der Patienten nach dem Larsen-Score ergab in beiden Behandlungsgruppen im ersten Jahr eine geringe Progression der radiologischen Veränderungen. Im zweiten Jahr wurde unter MTX eine Verminderung, unter Leflunomid keine weitere Progression der radiologisch erkennbaren Gelenkschäden beobachtet. Der Unterschied zugunsten MTX war statistisch signifikant.

Im Gegensatz zur europäischen Studie waren in der nordamerikanischen Studie US 301 (1-Jahreskohorte = 482; 2-Jahreskohorte = 235) die ACR Responder-Raten in der ITT-Analyse unter MTX und Leflunomid statistisch nicht unterschiedlich.

Der Funktionsstatus - gemessen am HAQ - war dagegen sowohl in der 1- als auch in der 2-Jahreskohorte signifikant gebessert bei den mit Leflunomid gegenüber MTX behandelten Patienten.

Die Auswertung radiologischer Befunde von 73% der Patienten nach dem Sharp-Score ergab eine Verlangsamung der Progression unter Leflunomid und MTX gegenüber Placebo. Dieser Effekt war unter Leflunomid und MTX ähnlich stark ausgeprägt (Veränderung des Sharp-Scores in der 1. Jahreskohorte 0,53 Leflunomid vs. 0,88 MTX vs. 2,16 PL, Leflunomid vs. MTX  $p=0,05$ , Veränderung des Sharp-Scores in der 2-Jahreskohorte 1,6 Leflunomid vs. 1,2 MTX  $p=0,65$ ).

Während also in MN 302 / 304 Leflunomid weniger effektiv war als MTX, zeigte sich in US 301 eine vergleichbare Wirksamkeit. Als mögliche Erklärungen für die unterschiedlichen Studienergebnisse wurden sowohl Unterschiede der Häufigkeit einer Folsäure-Supplementation (90% in US 301, 10% in MN 302/ 304), des Studiendesigns (nur in US 301 bestand die Möglichkeit des Therapiewechsels nach 4 Monaten bei ungenügendem Ansprechen) und der Studienpopulation (durchschnittlich längere Krankheitsdauer in US 301) diskutiert.

In der europäischen Studie MN 301 / MN 303 / MN 305 wurde Leflunomid vs. SSZ vs. Placebo geprüft (6-Monatskohorte = 358; 1-Jahreskohorte = 168; 2-Jahreskohorte = 146). Die 6-Monats- und 1-Jahres-Daten zeigten anhand der primären Endpunkte (ACR 20 Response-Kriterien, radiologische Progression anhand des Sharp Scores) eine äquivalente Wirksamkeit von Leflunomid und SSZ. Nach zwei Jahren waren die ACR 20 Response-Raten signifikant größer unter Leflunomid. Der Funktionsstatus war nach sechs Monaten unter beiden DMARDs klinisch bedeutsam gebessert. Die Verbesserung war unter Leflunomid ausgeprägter als unter SSZ (nach sechs Monaten Leflunomid -0,50 vs. SSZ -0,29  $p<0,03$ ). Die Aussagekraft der 2-Jahres-Daten ist beeinträchtigt durch das Studiendesign und die relativ hohen Abbruchraten (nur 116 Patienten beendeten die Studie, zweimalige Verlängerung jeweils nur mit den Patienten, die einer Verlängerung zustimmten).

ACR Response-Raten in den Hauptstudien zu Leflunomid, angegeben ist die Signifikanz des Unterschiedes von Leflunomid (LEF) zum jeweils aktiven Studienarm

	MN 301			US 301			MN 302				
	6 Mo			1 Jahr			1 Jahr				
	LEF	SSZ	PL	LEF	MTX	PL	LEF	MTX			
n	133	133	92	182	182	118	501	498			
ACR 20%	55%	56%	29%	n.s.	52%	46%	26%	n.s.	51%	65%	s.
ACR 50%	33%	30%	14%	n.s.	34%	23%	8%	n.s.	22%	34%	s.
ACR 70%	10%	8%	2%	n.s.	20%	9%	4%		15%	20%	
<b>2 Jahre</b>	<b>MN 305</b>			<b>US 301</b>			<b>MN 304</b>				
n	60	57		98	101		290	317			
ACR 20%	82%	60%	-	s.	53%	48%	-	n.s.	64%	72%	n.s.
ACR 50%	52%	25%	-	s.	34%	28%	-	n.s.	34%	38%	n.s.
ACR 70%	25%	17%	-		17%	12%	-	n.s.	15%	20%	n.s.

Eine Metanalyse, in die hauptsächlich die oben genannten Studien eingingen, kommt zu dem Schluss, dass die klinische Effektivität von Leflunomid und MTX vergleichbar ist. Dagegen ergeben sich beim Vergleich von Leflunomid zu SSZ nach zwei Jahren Anhaltspunkte für eine Überlegenheit der klinischen Effektivität von Leflunomid. Alle drei Basistherapeutika zeigen nach radiologisch erfassbaren Kriterien einen gleichermaßen verlangsamen Effekt.

In randomisierten klinischen Studien wurden bisher die Kombinationen von Leflunomid mit MTX und SSZ untersucht. Eine Überlegenheit dieser Kombinations-therapien gegenüber einer Monotherapie mit Leflunomid wird durch diese Studien nicht belegt.

Kombinationsbehandlungen mit Biologika sind nicht ausreichend untersucht. Hierzu existieren bisher nur retrospektive und prospektive Fallserien mit überwiegend kleiner Fallzahl.

## Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit von Leflunomid bei Psoriasis-Arthritis wurde in einer randomisierten kontrollierten doppel-blinden multizentrischen Studie bei 188 Patienten untersucht. Primärer Endpunkt war eine Verbesserung in mindestens 2 Komponenten des PsARC ohne Verschlechterung anderer Komponenten (PsARC = Psoriasis Arthritis Treatment Response Criteria, enthalten als Komponenten die Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke sowie die globale Einschätzung von Behandler

und Patient). Nach sechs Monaten erwies sich Leflunomid gegenüber Placebo überlegen hinsichtlich der Linderung arthritischer Symptome (Verbesserung des PsARC betrug 59 % unter Leflunomid vs. 29,7 % unter Placebo).

Die Wirkung auf Hautläsionen und den Funktionsstatus war zwar statistisch signifikant wurde aber von der EMEA klinisch nur als mäßig bedeutsam gewertet. Eine 75%ige Besserung des PASI (Psoriasis Area and Severity Index), welche als klinisch relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments in der Psoriasis-Therapie gilt, erreichten nur 17 % der Studienteilnehmer. Vergleichende Studien zu anderen zugelassenen Arzneimitteln (z.B. MTX) liegen nicht vor.

### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Pharmakologisch zeichnet sich Leflunomid durch eine lange Halbwertszeit und eine bis zu zwei Jahre anhaltende Verweildauer des aktiven Metaboliten im Organismus aus. Dies muss bei Umstellungen auf andere potentiell toxische DMARDs beachtet werden. Bei der Anwendung der Substanz sind die Empfehlungen zur Therapiesicherheit strikt zu beachten. Gegebenenfalls muss ein Auswaschverfahren mit Cholestyramin erfolgen.

Leflunomid verursacht vermutlich schwerwiegende fetale Schädigungen und ist deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen, die schwanger werden wollen, müssen die Therapie beenden und entweder ein Auswaschverfahren anwenden oder eine Wartezeit bis zu 2 Jahren einhalten. Erst wenn nachweislich die Plasmakonzentrationen unter 0,02 mg/l liegen, besteht kein teratogenes Risiko mehr.

Überwiegend traten Nebenwirkungen in der Anfangsphase der Therapie auf. Sie führten in Studien bei 14% - 22% der Patienten zum Therapieabbruch. Nebenwirkungen, die in Studien häufiger zum Therapieabbruch führten, waren Durchfall, Übelkeit, Transaminasenerhöhung, reversible Alopezie und Hypertonie.

Eine Hypertonie oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie, welche unter Leflunomid in 6% – 11% der Fälle und damit 2 – 3mal häufiger als in den Vergleichsgruppen auftrat, manifestierte sich nicht selten erst im zweiten Behandlungsjahr.

Nach Fachinformation ist Leflunomid u. a. kontraindiziert bei:

- eingeschränkter Leberfunktion,
- schwerem Immundefekt,
- schweren Infektionen,
- deutlich eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie, die andere Ursachen haben als die rheumatoide Arthritis,
- schwerer Hypoproteinämie,
- mittlerer bis schwerer Niereninsuffizienz sowie
- schwangeren oder stillenden Frauen und
- Frauen, die keinen ausreichenden Empfängnischutz praktizieren.

## Hepatotoxizität

Die EMEA hatte 2001 auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko schwerwiegender hepatotoxischer Reaktionen unter Leflunomid hingewiesen und zunächst ein monatliches Monitoring der Leberwerte in den ersten 6 Monaten einer Behandlung mit Leflunomid empfohlen. 2003 wurde eine Erhöhung der Frequenz auf 2-wöchentliche Kontrollen empfohlen.

Nachbeobachtungen der Zulassungsstudien bis zu 5 Jahren sowie klinische Studien zu Kombinationen von Leflunomid mit MTX oder SSZ zeigen, dass Leflunomid mit einer relevanten Erhöhung der Leberenzyme (größer 3x Norm) bei 1,5 – 4,4 % der Patienten verbunden ist. Diese waren jedoch im Verlauf nach Dosisreduzierung oder Abbruch der Behandlung reversibel.

Eine Auswertung der Aetna-US-Datenbank (retrospektive Kohortenanalyse von ca. 40.000 RA-Patienten) ergab für hepatozelluläre Nekrosen Inzidenzen unter Leflunomid von 2,4 pro 10.000 Patientenjahre (1 Fall bei 2.633 Pat.) und unter MTX von 0,6 pro 10.000 Patientenjahre (2 Fälle bei 9.514 Pat.).

Weitere Auswertungen großer Datenbanken amerikanischer Krankenversicherungen und nationaler Register von Rheumapatienten durch die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) 2003 bestätigten die insgesamt geringe Rate ernsthafter, stationär behandlungsbedürftiger hepatotoxischer Reaktionen von ca. 2 pro 10.000 Patientenjahre, die sich nicht signifikant von den Raten anderer DMARDs wie MTX unterscheidet.

Nach Prüfung der in spontanen Meldesystemen berichteten Einzelfällen von akutem Leberversagen kommt die FDA zu dem Schluss, dass nur vereinzelt ein Zusammenhang mit Leflunomid wahrscheinlich war. Angesichts dieses sehr geringen, jedoch lebensbedrohlichen Risikos ist eine sorgfältige Überwachung der Leberwerte entsprechend den Empfehlungen der EMEA auch weiterhin notwendig. Dies gilt besonders bei Kombination mit weiteren hepatotoxischen Substanzen, wie z. B. MTX. Bei Erhöhung der Leberenzyme auf das Zweifache der Norm sollte eine Dosisreduzierung auf 10 mg Leflunomid, bei Persistenz oder Erhöhung über das Dreifache der Norm muss ein Therapieabbruch mit Auswaschverfahren erfolgen.

Diese Anlagen-Versandrichtlinien sind in Kraft.

## Montelukast

(Singulair®)

Beschluss vom: 15.11.2007  
In Kraft getreten am: 04.04.2008  
BAnz. 2008, Nr. 51 vom 03.04.2008, S. 1 200

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Therapie der ersten Wahl des Asthmas ist im Erwachsenenalter die Kombination von inhalativen Kortikosteroiden (ICS) mit langwirksamen Betasympathomimetika, wenn ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Es stehen neben der Erhöhung der ICS-Dosis weitere Alternativen zur Verfügung. Die Auswahl richtet sich in erster Linie nach dem Nebenwirkungsprofil und nach dem Preis.

Montelukast verteuert die Therapie erheblich und ist von daher nur angezeigt, wenn keine der anderen Behandlungsoptionen in Betracht kommen. Der Einsatz ist nur wirtschaftlich in Kombination mit ICS, wenn eine Monotherapie mit ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Montelukast ist im Erwachsenenalter weder zur Behandlung des Asthmas - auch nicht des Belastungsasthmas - noch der saisonalen allergischen Rhinitis allein Therapie der Wahl.

Der Einsatz von Montelukast als Monotherapie des Asthmas ist ab einem Alter von 15 Jahren nicht zugelassen. Das Gleiche gilt für schwergradiges persistierendes Asthma in allen Altersstufen und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

Vor dem Hintergrund, dass eine Überlegenheit gegenüber ICS bei Kindern nicht belegt ist und auch das Längenwachstum in der Regel nur unerheblich verzögert wird bei ansonsten vergleichbaren Nebenwirkungen, ist die Monotherapie mit Montelukast im Alter zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma nur indiziert, wenn die Kinder nicht in der Lage sind, Kortikosteroide zu inhalieren oder Nebenwirkungen auftreten, wie zum Beispiel ein erheblich verzögertes Längenwachstum, die gegen den Einsatz von ICS sprechen. Dies entspricht der aktuellen Zulassung des Arzneimittels. Angesichts der heutigen Möglichkeiten zur Inhalation dürfte diese Ausnahme sehr selten sein.

Für alle Altersgruppen gilt, dass beim Belastungsasthma der hohe Preis nur gerechtfertigt ist bei Unverträglichkeit gegen inhalative kurzwirksame Betasympathomimetika.

**☒ Kosten (Stand: 01.01.2008)**

**Erwachsene**

Die Kosten wurden berechnet analog Stufe 3 der Versorgungsleitlinie Asthma (Stand: Januar 2008).

Zusatzmedikation zur Basistherapie ICS in niedriger bis mittlerer Dosis	DDD	Tagestherapiekosten*	Kosten für 1 Jahr*
plus Montelukast	1 Filmtabl. 10 mg	1,92 €	700,80 €
plus Formoterol	2 Hübe	0,94 € - 1,48 €	343,10 € - 540,40 €
plus Salmeterol	2 x 50 µg	1,88 €	686,20 €
z. B. – Salbutamol *)	8 mg	0,28 €	102,20 €
ICS Dosissteigerung z. B. Budesonid *)**)	2 x 400 µg	0,50 €	182,50 €
ICS Dosissteigerung z. B. Beclometason *)**)	5 x 200 µg	0,85 €	310,25 €
plus Theophyllin ret. *) (75 kg Körpergewicht)	750 mg	0,62 €	226,30 €

Zu den hier aufgeführten Kosten kommen jeweils noch die Kosten für die Basistherapie (ICS mittlere Dosis bis z. B. Budesonid 800 oder Beclometason 1000).

\* Berechnung auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden; es gibt Arzneimittel, die unter Festbetrag angeboten werden.

\*\*Bei den ICS wurde die Hälfte einer hohen Gesamtdosis gerechnet, da bei allen anderen Optionen die niedrige bis mittlere ICS-Dosis nicht aufgeführt wurde. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der ICS siehe auch die Hinweise in den entsprechenden Leitlinien.

Diese Anlage ist nicht mehr in Kraft.

## Kinder

Die Kosten wurden berechnet analog Stufe 3 der Versorgungsleitlinie Asthma (Stand: Januar 2008).

Zusatzmedikation zur Basistherapie ICS (mittlere Dosis)	DDD	Tagestherapie-kosten*	Kosten für 1 Jahr*
plus Montelukast	1 Kautabl. 5 mg	1,92 €	700,80 €
	1 Kautabl. 4 mg	2,14 €	781,10 €
	Granulat 4 mg	2,25 €	821,25 €
plus Formoterol **)	2 Hübe	0,94 €- 1,48 €	343,10 €- 540,20 €
plus Salmeterol **)	2 x 50 µg	1,88 €	686,20 €
ICS Dosissteigerung z. B. Budesonid *) ***)	400 µg	0,28 €	120,45 €
ICS Dosissteigerung z. B. Beclometason *) ***)	400 µg	0,34 €	124,10 €
plus Theophyllin *) 12 – 16 mg/kg	400 mg (Kind 25 kg)	0,38 €	138,70 €

Zu den hier aufgeführten Kosten kommen jeweils noch die Kosten für die Basistherapie (ICS mittlere Dosis bis z. B. Budesonid 400 oder Beclometason 400).

\* Berechnung auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden; es gibt Arzneimittel, die unter Festbetrag angeboten werden.

\*\* Salmeterol ist für Kinder ab 4 Jahren zugelassen und Formoterol für Kinder ab 6 Jahren.

\*\*\*Bei den ICS wurde die Hälfte einer hohen Gesamtdosis gerechnet, da bei allen anderen Optionen die mittlere ICS-Dosis nicht aufgeführt wurde. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der ICS siehe auch die Hinweise in den entsprechenden Leitlinien.

Die Kosten wurden berechnet analog Stufe 2 der Versorgungsleitlinie Asthma (Stand: Januar 2008).

	DDD	Tagestherapie-kosten*	Kosten für 1 Jahr*
Montelukast	1 Kautabl. 5 mg	1,92 €	700,80 €
	1 Kautabl. 4 mg	2,14 €	781,10 €
	Granulat 4 mg	2,25 €	821,25 €
Budesonid 300 *)	300 µg	0,39 €	142,35 €
Beclometason 300*)	300 µg	0,36 €	131,40 €
DNCG *)	80 mg	1,60 €	584,00 €

\* Berechnung auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden; es gibt Arzneimittel, die unter Festbetrag angeboten werden.

(Preisstand Lauertaxe 1. Januar 2008)



## ☒ Indikation

Montelukast ist zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem ICS nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen Betasympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Es kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten ICS bei Patienten zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierenden Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit systemischen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, ICS anzuwenden.

Bei den Patienten ab 15 Jahren, für die Montelukast bei Asthma angezeigt ist, können die 10-mg-Filmtabletten auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern.

Außerdem kann Montelukast zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

Die Dosierung für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren mit Asthma oder mit allergischer Rhinitis und Asthma beträgt eine 10-mg-Filmtablette täglich am Abend. Bei Kindern zwischen 6 und 14 Jahren liegt die Dosis bei einer 5-mg-Kautablette, für Kinder von 2 bis 5 Jahren bei einer 4-mg-Kautablette und für Kinder zwischen 6 Monaten und 5 Jahren beträgt sie einen Beutelinhalt mit 4 mg Granulat.

## ☒ Wirkungen

Montelukast ist eine oral wirksame Substanz, die sich mit hoher Affinität und Selektivität an vorhandene Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT) bindet.

Cysteinyl-Leukotriene werden von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzt, die sich an in den Atemwegen des Menschen vorhandenen CysLT binden und dort u. a. eine Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten bewirken.

## ☒ Wirksamkeit

In Studien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass unter Montelukast die klinische Wirkung von ICS verstärkt werden kann (% Veränderung zum Ausgangswert für inhalatives Beclometason in Kombination mit Montelukast vs. Beclometason für FEV1: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an Betaagonisten: -8,70 % vs. +2,64 %).

Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 µg zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) konnte für Montelukast zwar ein initial rascheres Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen werden, jedoch war der Therapieeffekt unter Beclometason über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer im Durchschnitt größer (% Veränderung zum Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason für FEV1: 7,49 % vs. 13,3 % bzw. Bedarf an Betaagonisten: -28,28 % vs. -43,89 %). Allerdings erreichte ein hoher Prozentsatz der mit Montelukast behandelten Patienten ähnliche klinische Resultate wie die mit Beclometason behandelten Patienten. So erzielten 50 % der mit Beclometason und 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV1 von ca. 11 % und mehr.

Untersuchungen, die Montelukast/ICS vs. ICS in einer höheren Dosierung ausschließlich bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Asthma geprüft haben, liegen nicht vor.

Unter der Kombination von Montelukast und ICS konnte die ICS-Dosis bei Erhalt der Symptomkontrolle stärker reduziert werden als unter ICS-Monotherapie. Aussagen darüber, ob die Absenkung der ICS-Dosis zu einer Verminderung der ICS-spezifischen Nebenwirkungen führt, lassen sich aus den Studien nicht treffen. Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass unter der zusätzlichen Therapie mit Montelukast orale Kortikosteroide reduziert werden können.

Bei dem Vergleich Montelukast zu Salmeterol (beide in Kombination mit ICS) zeigen sich bezüglich der Wirksamkeit Vorteile für die Kombinationstherapie mit Salmeterol. Dies betraf die Asthmasymptomatik, gemessen an der Wirkung auf die Symptome bei Tag, beim nächtlichen Erwachen und den symptomfreien Tagen. Auch das Risiko einer Exazerbation war unter Montelukast-Kombinationstherapie gegenüber Salmeterol-Kombinationstherapie erhöht. Die Zahl der Krankenhausaufnahmen, der Arztbesuche und die Lebensqualitätsuntersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede. Eine endgültige vergleichende Bewertung der potenziell schädlichen Effekte von Montelukast und Salmeterol ist wegen des Fehlens dezentrierter Sicherheitsstudien nicht möglich. Die Nutzen-Schaden-Abwägung ergibt keine eindeutige Überlegenheit oder Unterlegenheit von Montelukast im Vergleich zu Salmeterol. Der Nutzen von Montelukast im Vergleich zu Formoterol als weiterem Beta-2-Rezeptoragonisten oder zu Theophyllin, die ebenfalls als additive Therapie zu ICS empfohlen werden, sowie zu Cromonen kann aus Mangel an direkten Vergleichsstudien nicht bewertet werden.

Beim Belastungsasthma und der allergischen Rhinitis ist eine Überlegenheit gegenüber Mitteln, die dem allgemein anerkannten Stand entsprechen, in direkt vergleichenden Studien nicht belegt. Der therapeutische Stellenwert ist unklar.

Bei Kindern wurden direkt vergleichende Studien zwischen einer Monotherapie mit Montelukast und ICS durchgeführt. Garcia zeigte über 52 Monate eine statistische Nichtunterlegenheit im Hinblick auf die Rate asthmafreier Tage (Montelukast 84 % vs. Fluticason 86,7 %). Allerdings erlitten mehr Kinder Asthmaattacken unter Montelukast und benötigten auch häufiger systemische Kortikosteroide. Für sekundäre Zielparameter wie FEV<sub>1</sub>, Gebrauch von Betaagonisten und Lebensqualität zeigen sich Vorteile für ICS. In die gleiche Richtung zeigt die Untersuchung von Sorkness, die nach 48 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit für asthmafrie Tage von Fluticason gegenüber Montelukast belegt, allerdings keine Überlegenheit der Kombination von Fluticason und Salmeterol gegenüber einer Monotherapie mit Montelukast zeigt. Eine weitere Untersuchung, allerdings lediglich mit einer Beobachtungsdauer von 12 Wochen, sowie eine Cross-over-Studie bestätigen ebenfalls Vorteile für ICS bei vergleichbaren Nebenwirkungen. Szeffler untersuchte Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren und fand, dass 23 % der Kinder ausschließlich auf Fluticason und nur 5 % ausschließlich auf Montelukast ansprachen. Primärer Auswertungspunkt war die FEV<sub>1</sub>. Die Längenwachstumsrate betrug nach 52 Wochen 0,41 cm mehr unter Montelukast im Vergleich zu inhalierten 100 µg/Tag Fluticason, nach 48 Wochen im Vergleich zu Fluticason 200 µg/Tag 0,40 cm und 0,81 cm mehr nach 56 Wochen als unter inhaliertem Beclometason in einer Dosis von 400 µg/Tag.

## ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe dieser Arzneimittel ist Montelukast kontraindiziert.

Die 4-mg- und 5-mg-Kautabletten enthalten Aspartam, aus welchem im Körper Phenylalanin freigesetzt wird. Patienten mit Phenylketonurie sollten berücksichtigen, dass eine 4-mg-Kautablette eine 0,674 mg und eine 5-mg-Kautablette eine 0,842 mg entsprechende Menge Phenylalanin pro Dosis enthält. Patienten mit einer der seltenen Erbkrankheiten Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dürfen Montelukast 10-mg-Filmtabletten nicht einnehmen.

Die häufigsten Nebenwirkungen zwischen 1 % und 10 % sind Kopf- und Bauchschmerzen, alle anderen Nebenwirkungen traten in weniger als 1 % der Fälle auf. In seltenen Fällen kann bei Patienten unter der Therapie mit Antiasthmatica, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Zeichen einer Vaskulitis wie bei Churg-Strauss-Syndrom auftreten.

Nach Markteinführung und im Rahmen von klinischen Studien wurden akute Überdosierungen mit Montelukast berichtet. Darunter sind Berichte über Erwachsene und Kinder mit einer Dosis bis zu 1000 mg (ca. 61 mg/kg für ein Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und Labor-Parameter entsprachen dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. In den meisten Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Montelukast und umfassten Bauchschmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen und psychomotorische Hyperaktivität.

In Tierversuchen war Montelukast weder karzinogen noch mutagen oder teratogen. Montelukast sollte jedoch nicht während der Schwangerschaft und der Stillzeit eingesetzt werden, außer wenn es als absolut erforderlich erachtet wird.

Patienten mit Analgetika-Intoleranz müssen auch unter der Behandlung mit Montelukast die Einnahme von ASS und anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika vermeiden.

Die Kautabletten sollten 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von 4 mg Granulat Montelukast bei Kindern unter 6 Monaten wurden bislang nicht untersucht. Das Gleiche gilt für die 4-mg-Kautabletten bei Kindern unter 2 Jahren.

## Oseltamivir

(z. B. Tamiflu®)

Beschluss vom: 24.03.2003  
In Kraft getreten am: 10.08.2003  
BAnz. 2003, Nr. 147 vom 09.08.2003, S. 17 978

### ☒ Indikation

Oseltamivir wurde am 20.06.2002 durch die europäische Zulassungsbehörde für folgende Anwendungsgebiete zugelassen:

Therapie der Influenza bei Kindern ab einem Jahr und Erwachsenen mit influenzatypischen Symptomen, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung auftritt. Die Wirksamkeit konnte nur nachgewiesen werden, wenn die Behandlung innerhalb von zwei Tagen nach erstmaligem Auftreten der Symptome begonnen wurde.

#### Prophylaxe der Influenza

- Postexpositions-Prophylaxe bei Jugendlichen ab 13 Jahren und Erwachsenen nach Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung auftritt.
- Die angemessene Anwendung von Oseltamivir zur Prophylaxe einer Influenza sollte von Fall zu Fall auf Basis der Umstände und der Population, welche einen Schutz benötigen, beurteilt werden. Sie kann nur in Ausnahmesituationen wie zum Beispiel in Fällen einer Diskrepanz zwischen den zirkulierenden und den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen und einer pandemischen Situation als saisonale Prophylaxe bei Jugendlichen und Erwachsenen erwogen werden.

Oseltamivir ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.

Die Behandlung erfolgt bei Erwachsenen mit 2 x täglich 75 mg Oseltamivir über fünf Tage. Bei Kindern liegt die empfohlene Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht zwischen 30 und 75 mg 2 x täglich.

Zur Postexpositionsprophylaxe wird Oseltamivir 75 mg 1 x täglich über mindestens sieben Tage und zur Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung mit 75 mg Oseltamivir 1 x täglich über einen Zeitraum bis zu sechs Wochen dosiert.

Oseltamivir wird als Hartkapsel à 75 mg sowie als Pulver à 30 mg zur Herstellung einer Suspension mit der Konzentration von 12 mg/ml angeboten.

### ☒ Wirkungen

Oseltamivir ist ein pro-drug und wird nach oraler Einnahme rasch im Magen-Darm-Trakt resorbiert und überwiegend durch hepatische Esterasen in den aktiven Metaboliten Oseltamivircarboxylat umgewandelt. Dieser hemmt selektiv die Neuraminidasen von Influenzaviren. Neuraminidasen sind Glykoproteine, die auf der Oberfläche des Virions lokalisiert sind. Die enzymatische Aktivität der viralen Neuraminidasen ist entscheidend für die Freisetzung von neu gebildeten Virusparti-

keln aus infizierten Zellen und damit für die weitere Verbreitung infektiöser Viren im Körper.

Die Elimination erfolgt zu über 90 % über den Urin.

## **Wirksamkeit**

Zum Beleg der Wirksamkeit sind vier wesentliche Studien zur Therapie und drei zur Prophylaxe durchgeführt worden. Die beiden Studien mit negativen Resultaten (bei Patienten mit chronischen kardialen und respiratorischen Erkrankungen sowie bei Kindern mit Asthma) zur Therapie sind zurzeit nicht publiziert.

### Therapiestudien

Einschlusskriterien der klinischen Studien bei Erwachsenen waren Fieber über 37,8°C, mindestens ein respiratorisches Symptom wie Husten, Schnupfen oder Halsschmerzen und mindestens ein systemisches Symptom wie Müdigkeit, Schüttelfrost/Schwitzen, Myalgie oder Kopfschmerzen. Bei Kindern war Einschlusskriterium ebenfalls Fieber  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  und entweder Husten oder Schnupfen.

Primäre Wirksamkeitsvariable war die mittlere Zeit bis zur Symptombefreiheit über mindestens 24 Stunden.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren verkürzt die Behandlung mit Oseltamivir 75 mg 2 x täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen die mediane Erkrankungsdauer um ungefähr einen Tag von 5,2 Tage auf 4,2 Tage, bei ansonsten gesunden Kindern um 1,5 Tage.

Die mediane Erkrankungsdauer wurde bei älteren Patienten (> 65 Jahre) und bei Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen nicht signifikant verkürzt. Auch bei asthmatischen Kindern wurde die mediane Dauer der Erkrankung nicht signifikant verkürzt.

Spezielle Studien zur Beurteilung der Verringerung des Risikos von Komplikationen der Influenza wurden nicht durchgeführt.

Die Wirksamkeit wurde im Wesentlichen belegt bei Patienten mit Influenza-A-Virus. Influenza B trat über alle Studien hinweg lediglich in 11 % der nachgewiesenen Grippefällen auf. Bei einer Analyse aller erwachsenen Patienten zeigte sich eine nicht signifikante Verkürzung der Erkrankung um 16 Stunden. Die größte Häufigkeit der Influenza B von 33 % wurde in einer einzigen Studie mit Kindern gefunden. Auch hier war die Zeit bis zu einer Symptombefreiheit nicht statistisch signifikant verkürzt, sodass insgesamt der Effekt von Oseltamivir gegen Influenza B allenfalls als moderat bezeichnet werden kann.

### Prophylaxestudien

In den Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Oseltamivir bei der Prophylaxe wurde die primäre Zielvariable klinische und laborbestätigte Influenza durch den Virusnachweis beziehungsweise mindestens vierfachen Anstieg des Antikörpertiters sowie gleichzeitigem Vorliegen der auch bei der Behandlung auftretenden klinischen

Symptomatik definiert, jedoch war die Körpertemperatur  $\geq 37,2^{\circ}\text{C}$  niedriger angesetzt.

Zur Postexpositionsprophylaxe müssen sieben Tage lang 16 Patienten mit 75 mg 1 x täglich behandelt werden, um eine Influenzaerkrankung zu verhindern. Zur allgemeinen Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung müssen sechs Wochen lang 28 Patienten mit 75 mg 1 x täglich behandelt werden, um einen Grippefall zu vermeiden. Um das Gleiche bei älteren Einwohnern in Pflegeheimen zu erreichen, liegt die Zahl der zu behandelnden Patienten bei 25.

Eine Prophylaxe ist ohne verlässliche epidemiologische Daten nicht sinnvoll. Insgesamt ist die Anzahl der Patienten, die zur Prophylaxe behandelt werden müssen, um einen Therapieerfolg zu erzielen, hoch.

#### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Als Gegenanzeige gilt die Überempfindlichkeit gegen Oseltamivir oder andere Bestandteile des Arzneimittels. Bezüglich Schwangerschaft und Stillzeit gelten besondere Vorsichtsmaßnahmen.

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Oseltamivir zur Therapie ist bei Kindern unter einem Jahr noch nicht gesichert, das Gleiche gilt für die Prophylaxe der Influenza bei Kindern unter 12 Jahren.

Eine Dosisanpassung ist sowohl bei der Prophylaxe als auch bei der Therapie bei einer Kreatininclearance zwischen  $> 10$  bis  $30$  ml/Minute notwendig. Bei einer Kreatininclearance  $\leq 10$  ml/Minute beziehungsweise Dialysepflichtigkeit wird die Therapie nicht empfohlen.

Obleich bedeutsame Wechselwirkungen um die renale tubuläre Sekretion mit anderen Arzneimitteln nicht beobachtet wurden, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Substanzen mit geringer therapeutischer Breite, zum Beispiel Chlorpropamid, Methotrexat, Phenylbutazon, Vorsicht geboten.

Die Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde bisher nicht ausreichend untersucht.

Die häufigsten Nebenwirkungen betreffen Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Todesfälle wurden bei den bisherigen Untersuchungen nicht beobachtet.

Bisher gibt es keine ausreichenden Daten, um das Risiko von Oseltamivir-Resistenzen bei klinischen Anwendungen zu beurteilen.

#### **☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Oseltamivir ist nur gegen Erkrankungen, die durch Influenzaviren verursacht werden, wirksam. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Oseltamivir bei durch andere Erreger als Influenzaviren hervorgerufenen Krankheiten wirksam ist. Die Wirksamkeit von Oseltamivir ist bei einer Behandlung 40 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome nicht belegt.

Wegen der unspezifischen Symptomatik der Influenza ist es schwierig, sie von anderen respiratorischen Erkrankungen sicher zu unterscheiden. Aufgrund des klinischen Bildes wurde in den Studien die Diagnose in 60 bis 70 % der Fälle korrekt gestellt. Dies ist ein Szenario, welches mit der Anwendung in der Routine nicht vergleichbar ist. So ist davon auszugehen, dass in der Routinepraxis die Diagnose weitaus seltener sichergestellt wird, am schwierigsten ist die Diagnosestellung während der frühen und späten Phase von Influenzaepidemien. Informationen zur

Influenza sind zum Beispiel beim Robert-Koch-Institut im Internet unter [www.rki.de](http://www.rki.de) abrufbar.

In den meisten Fällen ist die Influenza eine selbstlimitierende Erkrankung. Insofern sind unterstützende und symptomatische Therapien ausreichend. Bis heute ist nicht belegt, dass Oseltamivir die Komplikationen der Influenza, beziehungsweise Krankenhausbehandlungsbedürftigkeit, mindern oder den Tod verhindern kann. Anders als die Impfung ist die Wirksamkeit von Oseltamivir in Hochrisikogruppen noch nicht ausreichend gesichert und auch ein Nutzen bei asthmatischen Kindern bisher nicht überzeugend gelungen. Das Gleiche gilt für immunsupprimierte Patienten.

Der Einsatz von Oseltamivir ersetzt nicht die Impfung und ist in der Regel nicht wirtschaftlich. Er ist lediglich angezeigt, wenn eine Impfung nicht möglich oder nicht effektiv ist, wie zum Beispiel bei einer rasch auftretenden Pandemie beziehungsweise einem Antigendrift. Insofern sind Neuraminidasehemmer wie Oseltamivir auf der Basis des bisher verfügbaren Wissens nicht von wesentlicher Bedeutung bei einer typischen Influenzasaison.

Kreuzresistenz wurde mit Zanamivir-resistenten Influenzmutanten und Oseltamivir-resistenten Influenzmutanten in vitro beobachtet. Zurzeit liegen noch keine hinreichenden Informationen vor, um das Risiko der Entstehung einer Oseltamivir-Resistenz und Kreuzresistenz in der klinischen Praxis zu beurteilen.

Bisher ist die Sicherheit und Wirksamkeit bei wiederholten Behandlungen nicht etabliert.

#### ☒ **Kosten**

Zur Behandlung der Influenza ist neben Oseltamivir als weiterer Neuraminidaseinhibitor Zanamivir zugelassen. Amantadin ist für die gleiche Indikation im Markt und wirkt über die Hemmung des Matrix-(M2-) Ionenkanalproteins. Die Wirksamkeit von Amantadin und Zanamivir in der Behandlung der Influenza ist ebenfalls als mäßig einzustufen: Die Dauer der Symptomatik wird um ein bis zwei Tage verkürzt. Auch hier muss die Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der Symptome begonnen werden. Direkt vergleichende Studien fehlen.

**Tabelle1: Zugelassene Behandlungsoptionen der Influenza**

	<b>Oseltamivir</b>	<b>Zanamivir</b>	<b>Amantadin</b>
<b>Zulassung</b>	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr
<b>Wirkmechanismus</b>	Neuraminidaseinhibitor	Neuraminidaseinhibitor	Blockiert die virale M2-Proteinaktivität
<b>Hemmung von Influenzavirus</b>	A & B	A & B	Nur A
<b>Dosierung</b>	75 mg über 5 Tage 2 x täglich (variiert in Abhängigkeit von Körpergewicht und	10 mg über 5 Tage 2 x täglich	100 mg oder 10 ml über 5 Tage 2 x täglich (variiert in Abhängigkeit von Körpergewicht und

	Nierenfunktion)		Nierenfunktion)
<b>Applikationsweg</b>	oral (Kapseln oder Suspension)	inhalativ	oral (Kapsel oder Sirup)
<b>Wichtige Nebenwirkungen</b>	gastrointestinale Symptome	keine arzneimittelbezogenen - Bronchospasmus bei Patienten mit COPD bei der Inhalation	ZNS & gastrointestinale Symptome
<b>Virale Resistenz</b>	möglich	möglich	dokumentierte, sich rasch entwickelnde Resistenz
<b>Kosten pro Behandlungsfall in Euro</b>	34,70	29,74	Tabl.: 7,15 - 13,10 Saft: 13,15 - 26,30

**Tabelle 2: Zugelassene Prophylaxeoptionen der Influenza**

Arzneimittel	Kosten in Euro pro Patient
<b>Impfstoffe</b>	10,31 - 14,13
<b>Oseltamivir 75 mg/Tag bis zu 6 Wochen</b>	173,50 bei 6-wöchiger Anwendung

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.



## Omalizumab

(z.B. Xolair®)

Beschluss vom: 20.12.2007

In Kraft getreten am: 16.04.2008

BAnz. 2008 Nr. 57, S. 1 341

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Verordnung von Omalizumab ist nur bei Patienten wirtschaftlich, die kumulativ folgende Voraussetzungen erfüllen

- schweres persistierendes allergisches Asthma
- reduzierte Lungenfunktion ( $FEV_1 < 80 \%$ )
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen
- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen  $\geq 76$  und  $\leq 700$  I.E./ml vor Beginn der Behandlung
- häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen
- Trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend  $> 1000 \mu\text{g}$  pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Controller traten
  - in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte schwere Asthmaexazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, oder
  - eine Exazerbation, die systemische Kortikosteroidgabe notwendig machte und zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung führte, auf.
- Alter  $\geq 12$  Jahre
- Das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle, also  $\geq 20$  kg und  $\leq 150$  kg.
- Nichtraucher

Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht und dem Basis-IgE-Spiegel. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 375 mg Omalizumab alle zwei Wochen und 300 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unwirtschaftlich.

Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur durch einen Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und der Behandlung von schwerem persistierendem Asthma begonnen werden.

Die Entscheidung zur Weiterbehandlung mit Omalizumab sollte auf einer merklichen Verbesserung der allgemeinen Asthmakontrolle basieren. Als ausreichende Verbesserung ist beispielsweise ein selteneres nächtliches Erwachen oder eine Verbesserung der Symptome über den Tag, die mit Wiederaufnahme von Tätigkeiten im Alltag einhergeht, oder eine Reduktion der Notfallmedikation anzusehen. Dies ist durch das sorgfältige Führen geeigneter Tagebücher durch den Patienten zu dokumentieren.

Die weitere Behandlungsnotwendigkeit sollte spätestens 16 Wochen nach Beginn der Therapie mit Omalizumab durch den Arzt überprüft werden.

Sollte eine Dosisreduktion des inhalativen Kortikosteroids auf eine mittlere bis niedrige Dosis möglich sein, ohne dass Exazerbationen auftreten, ist die Therapiestrategie zu überdenken, spätestens jedoch alle 12 Monate.

Omalizumab ist nicht angezeigt für die Behandlung von akuten Asthmaexazerbationen, akuten Bronchospasmen oder eines Status asthmaticus.

Omalizumab wurde nicht untersucht bei Patienten mit Hyperimmunglobulin-E-Syndrom oder allergischer bronchopulmonaler Aspergillose oder zur Vorbeugung von anaphylaktischen Reaktionen, einschließlich durch Nahrungsmittelallergien ausgelöster Anaphylaxien.

Ein im Juni 2000 gestellter Antrag auf Zulassung für die Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis und des Asthmas bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren ist aufgrund der negativen Bewertung durch die europäische Zulassungsbehörde vom Hersteller zurückgezogen worden. In diesen Anwendungsgebieten ist ein Off-Label-Use grundsätzlich durch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ausgeschlossen.

Der generelle Nutzen des Arzneimittels ist zu hinterfragen. Die einzige doppelblind randomisierte Studie für die jetzt zugelassene Indikation ergab keine statistisch signifikante Überlegenheit für den primären Endpunkt der Asthmaexazerbationsrate. Nicht alle Patienten erhielten einen zusätzlichen Controller, wie es nach aktuellen Versorgungsleitlinien gefordert wird. Die Ergebnisse der Studien, die auch Patienten mit mittelschwerem Asthma aufnahmen, sind widersprüchlich in Hinsicht auf die Rate der Asthmaexazerbationen. Außerdem ist die Inzidenz von Malignomen erhöht, sodass Vigilanzuntersuchungen behördlicherseits etabliert wurden.

Diese Anlagen-Versorgung ist nicht mehr in Kraft.

## ☒ Kosten

Die geeignete Dosierung und Behandlungsfrequenz von Omalizumab wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) bestimmt. Zur Dosisfestlegung ist es erforderlich, vor der ersten Anwendung den IgE-Wert des Patienten mit einem handelsüblichen Gesamt-Serum-IgE-Test zu bestimmen. Ausgehend von diesen Messungen können pro Verabreichung 75 bis 375 mg Omalizumab benötigt werden.

Zugelassen sind Ampullen mit 75 mg und 150 mg, allerdings ist zurzeit nur die 150-mg-Ampulle im deutschen Markt.

Damit entstehen im Regelfall je nach Dosierintervall (alle zwei beziehungsweise vier Wochen) Jahrestherapiekosten zwischen rund 12.000 € und 24.000 €.

### Injektion alle 4 Wochen (13 Injektionen pro Jahr)

IgE Basiswert	Körpergewicht (kg)	Durchstechflaschen pro Behandlung	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapiekosten*
> 30 - 100	> 20 kg – 90 kg	1 Durchstechflasche	469,43 €	6.102,59 €
	> 90 kg – 150 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	12.205,18 €
> 100 - 200	> 20 kg – 40 kg	1 Durchstechflasche	469,43 €	6.102,59 €
	> 40 kg – 90 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	12.205,18 €
> 200 - 300	> 20 kg – 30 kg	1 Durchstechflasche	469,43 €	6.102,59 €
	> 30 kg – 60 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	12.205,18 €
> 300 - 400	> 20 kg – 40 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	12.205,18 €
> 400 - 500	> 20 kg – 30 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	12.205,18 €
> 500 - 600	> 20 kg – 30 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	12.205,18 €
> 600 - 700	> 20 kg – 25 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	12.205,18 €

\* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen

### Injektion alle 2 Wochen (26 Injektionen pro Jahr)

IgE Basiswert	Körpergewicht (kg)	Durchstechflaschen pro Behandlung	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapiekosten*
> 100 – 200	> 90 kg – 150 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	24.410,36 €
> 200 – 300	> 60 kg – 125 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	24.410,36 €
	> 125 kg – 150 kg	3 Durchstechflaschen	1.408,29 €	36.615,54 €
> 300 – 400	> 40 kg – 90 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	24.410,36 €

> 400 – 500	> 30 kg – 70 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	24.410,36 €
	> 70 kg – 90 kg	3 Durchstechflaschen	1.408,29 €	36.615,54 €
> 500 – 600	> 30 kg – 60 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	24.410,36 €
	> 60 kg – 70 kg	3 Durchstechflaschen	1.408,29 €	36.615,54 €
> 600 – 700	> 25 kg – 50 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	24.410,36 €
	> 50 kg – 60 kg	3 Durchstechflaschen	1.408,29 €	36.615,54 €

\*Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen

Stand Lauer-Taxe 1. Mai 2007

## ☒ Indikation

Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)

- mit schwerem persistierendem allergischem Asthma,
- die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen
- und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ( $FEV_1 < 80\%$ ) haben
- als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und
- trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen hatten.
- Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit der Selbstverabreichung von Omalizumab. Daher ist die Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen.

## ☒ Wirkungen

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet. Es handelt sich um einen IgG1<sub>kappa</sub>-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen Komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden. Omalizumab bindet an IgE und verhindert somit die Bindung von IgE an den hochaffinen FcεRI-Rezeptor, wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. In klinischen Studien wurde der Serumspiegel an freiem IgE dosisabhängig innerhalb einer Stunde nach der ersten Dosis reduziert. Ein Jahr nach Absetzen von Omalizumab kehrten die IgE-Spiegel zu den Werten vor der Behandlung zurück, wobei nach dem Auswaschen des Arzneimittels kein Rebound beobachtet wurde.

## ☒ Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab wurde in nur einer doppelblinden placebokontrollierten Studie über 28 Wochen (Humbert 2005) in der Zielpopulation für die Zulassung geprüft. Eingeschlossen wurden 419 Patienten mit allergischem Asthma im Alter von 12 bis 79 Jahren. Die Patienten hatten eine reduzierte Lungenfunktion ( $FEV_1$  40 bis 80 % des Referenzwertes) und wiesen trotz einer Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten eine schlechte Kontrolle der Asthmasymptome auf. Die Patienten hatten im letzten Jahr trotz einer kontinuierlichen Behandlung mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden ( $> 1.000 \mu\text{g}$  Beclometasondipropionat oder Äquivalent) und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrere Asthmaexazerbationen erfahren, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig machten, oder wurden wegen einer schweren Asthmaexazerbation hospitalisiert oder waren in einer Notfallambulanz. Zusätzliche Therapie mit oralen Kortikosteroiden, Theophyllin und Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten waren erlaubt (je 22 %, 27 % und 35 % der Patienten).

Den primären Endpunkt stellte die Rate der Asthmaexazerbationen dar, bei denen eine Akutbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig war. Omalizumab reduzierte die Rate der Asthmaexazerbationen gegenüber Placebo, sie lag bei 0,74 unter Omalizumab und 0,92 unter Placebo. Das Ergebnis war für den primären Endpunkt der Studie statistisch nicht signifikant ( $p = 0,153$ ). Eine nicht geplante Post-hoc-Adjustierung an die Exazerbationsrate vor der Behandlung, die in methodischer Hinsicht kritisch zu sehen ist, führt zu signifikanten Ergebnissen.

Weitere Auswertungen sekundärer Endpunkte zeigten statistische Signifikanz ( $p < 0,05$ ) zugunsten von Omalizumab für schwere Exazerbationen (bei denen die Lungenfunktion des Patienten auf weniger als 60 % des persönlichen Bestwertes reduziert war und systemische Kortikosteroide benötigt wurden) und asthmbedingtes Aufsuchen einer Notfallambulanz (einschließlich Hospitalisierungen, Notfallambulanz und nicht geplante Arztbesuche) sowie für Verbesserungen der ärztlichen Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung, der Asthmasymptome und Parameter der Lungenfunktion. Die Lebensqualität bezüglich Asthma (AQL) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung unter Omalizumab im Vergleich zu vor der Behandlung, allerdings ist die klinische Relevanz der durchschnittlichen Behandlungsdifferenz von 0,35 Punkten fraglich, da erst eine Differenz von 0,5 Punkten als klinisch bedeutsam betrachtet wird. Die Notfallmedikation war statistisch nicht signifikant reduziert unter Omalizumab.

In einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit einem IgE-Gesamtwert  $\geq 76$  I.E./ml vor der Behandlung war ein klinisch relevanter Nutzen von Omalizumab wahrscheinlicher.

In vier weiteren großen placebokontrollierten unterstützenden Studien wurde die Wirksamkeit von Omalizumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem persistierendem Asthma untersucht. Die Rate der Asthmaexazerbationen war in der Hälfte der Studien nicht signifikant verbessert unter Omalizumab und in den anderen beiden Untersuchungen signifikant niedriger als unter Placebo. Das Gleiche gilt für die Rate schwerer Asthmaexazerbationen.

Tabelle 1

Studie	Rate der Asthmaexazerbationen			Ratio (95 % CI)	P-Wert
	Omalizumab	Placebo	Treatment difference		
<b>Vignola 2004</b> <b>(N=405)</b>	0.454	0.670	0.216	0.678 (0.432, 1.062)	0.090
<b>Busse 2001</b> <b>(N=525)</b>	0.468	0.842	0.373	0.556 (0.409, 0.756)	< 0.001
<b>Solèr 2001</b> <b>(N=546)</b>	0.376	0.898	0.522	0.419 (0.309, 0.568)	< 0.001
<b>Holgate 2004</b> <b>(N=339)</b>	0.878	1.266	0.388	0.694 (0.432, 1.114)	0.130

(In Anlehnung an den Bericht der europäischen Zulassungsbehörde, Tabelle 20/34 der wissenschaftlichen Bewertung)

Untersuchungen im Vergleich zu anderen Arzneimitteln, die bei diesem Schweregrad des Asthmas empfohlen werden, wie zum Beispiel Theophylline, fehlen.

#### Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Omalizumab ist bei Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Während der Schwangerschaft darf Omalizumab nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Unter der Therapie soll nicht gestillt werden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Schmerzen, Schwellungen, Erythem und Pruritus sowie Kopfschmerzen.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat im Februar und erneut im Juli 2007 über die Frequenz anaphylaktischer Reaktionen informiert. Sie schätzt sie auf mindestens 0,2 % der behandelten Patienten, 15 % davon benötigen eine Krankenhausbehandlung. 59 % der Reaktionen treten innerhalb der ersten zwei Stunden nach Gabe von Omalizumab auf, 27 % bis zu 24 Stunden danach. Anaphylaxie trat sowohl nach der erstmaligen Injektion auf (39 % der Fälle) als auch nach wiederholter Gabe, 19 % nach der zweiten Dosis, 10 % nach der dritten, in einem Fall erst nach der 39. Gabe. In einigen Fällen traten anaphylaktische Reaktionen auch noch nach einer Behandlungsdauer von über zwei Jahren auf. Bei 23 Patienten erfolgte nach anaphylaktischer Reaktion eine Omalizumab-Reexposition, 18 entwickelten

erneut anaphylaktische Symptome. Vier Patienten, bei denen eine Urtikaria unter Omalizumab auftrat, erlitten eine Anaphylaxie bei einer Reexposition zu Omalizumab.

Daher sollten Arzneimittel für die Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion zum sofortigen Einsatz nach der Verabreichung von Omalizumab vorhanden sein.

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Omalizumab bei Patienten über 65 Jahren vor. Bei Kindern unter 12 Jahren sind Sicherheit und Wirksamkeit bisher nicht belegt. Bei Kindern ist die mittlere Clearance etwa um 26 % höher als bei Erwachsenen. Die klinische Bedeutung ist unklar.

Die Therapie mit Omalizumab wurde bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen, immunkomplexvermittelten Erkrankungen sowie mit vorgeschädigter Niere oder Leber nicht untersucht. Bei der Verabreichung an diese Patienten ist Vorsicht geboten. Da in der 150-mg-Dosis 108 mg Saccharose enthalten sind, gilt das Gleiche für Patienten mit Diabetes mellitus, Glukose-Galaktose-Malabsorptionssyndrom, Fruktoseintoleranz oder Saccharase-Isomaltase-Mangel.

IgE kann in die Immunantwort auf manche Wurminfektionen involviert sein. In einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit hohem Risiko für eine Wurminfektion zeigte sich ein geringer Anstieg der Infektionsrate unter Omalizumab, obgleich der Verlauf, die Schwere und das Ansprechen auf die Behandlung der Infektion unverändert waren. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Wurminfektion kann jedoch Vorsicht geboten sein, insbesondere bei Reisen in Gebiete mit endemischen Wurminfektionen. Wenn Patienten nicht auf die empfohlene Antiwurmbehandlung ansprechen, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Omalizumab erwogen werden.

In den klinischen Studien trat ein numerisches Ungleichgewicht an Krebsfällen in der mit Omalizumab behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf. Die Häufigkeit der beobachteten Fälle war sowohl in der Verum- als auch in der Kontrollgruppe gelegentlich ( $< 1/100$ ), d. h. 25 Krebsfälle unter 5.015 mit Omalizumab behandelten Patienten (0,5 %) und 5 Krebsfälle in der Placebogruppe (0,18 %). Die Verschiedenheit der beobachteten Krebsarten, die relativ kurze Expositionsdauer und die klinischen Ausprägungen der einzelnen Fälle machen einen kausalen Zusammenhang gemäß Fachinformation des Herstellers unwahrscheinlich.

In den klinischen Studien hatten wenige Patienten Blutplättchenzahlen unterhalb des Normalbereiches. Keine dieser Änderungen war mit dem Auftreten von Blutungen oder einem Abfall des Hämoglobins verbunden.

Es ergab sich bei Menschen kein Muster einer anhaltenden Verringerung der Plättchenzahlen, wie dies bei Primaten beobachtet wurde.

## Palivizumab

(z.B. Synagis™)

Beschluss vom: 16.10.2000

In Kraft getreten am: 06.01.2002

BAnz. 2002, S. 98

### ☒ Indikation

Palivizumab ist in Deutschland zugelassen zur Prävention der durch das respiratorisch-syncytial Virus (RSV) vorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen,

- bei Kindern, die entweder in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind;
- außerdem bei Kindern unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden.

### ☒ Wirkungen

Palivizumab ist ein humanisiertes IgG und monoklonaler Antikörper, der das A-Epitop des Fusionsproteins des RSV-Virus bindet. Er ist aus 95 % humanen und 5 % murinen Antikörpersequenzen zusammengesetzt. Er besitzt eine neutralisierende und fusionsinhibitorische Aktivität gegenüber den beiden RSV-Untertypen A und B.

### ☒ Wirksamkeit

In einer placebokontrollierten Studie bei 1502 Kindern mit erhöhtem Infektionsrisiko (Randomisierung 2 : 1; 1200 Palivizumab : 500 Placebo) führten 5-monatliche Gaben des IgG zu RSV-Hospitalisierungsraten der Placebo-Gruppe von 10,6 und in der Palivizumab-Gruppe zu 4,8 % der Fälle. Auf der Basis dieser Daten beträgt die absolute Risikoreduzierung 5,8 %, woraus folgt, dass 17 Kinder behandelt werden müssen, um einer Krankenhausaufnahme vorzubeugen. Die Schwere der RSV-Erkrankung bei hospitalisierten Kindern bezogen auf den Aufenthalt (Tage) auf der Intensivstation pro 100 Kinder und Tage unter künstlicher Beatmung pro 100 Kinder wurde durch die Prophylaxe durch Palivizumab nicht beeinflusst.

Auch die Otitis media war in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig. Unter der Behandlung mit Palivizumab traten vier Todesfälle und unter Placebo einer auf.

### ☒ Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Bei Patienten mit mäßig bis schweren akuten Infektionen oder fieberhaften Erkrankungen kann eine zeitlich verschobene Anwendung von Palivizumab gerechtfertigt sein. In den pädiatrischen Studien zur Prophylaxe traten sowohl in den Placebo- als auch in den Palivizumabgruppen vergleichbare Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle und Nervosität. Selten kam es zur Erhöhung der Transaminasen.

Injektionsvolumen von mehr als 1 ml sollten als geteilte Dosen verabreicht werden. Zurzeit liegen keine Erfahrungen mit mehr als 5 Injektionen während einer Saison vor.



## ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die RSV-Infektion ist häufig. Es wird geschätzt, dass 50 – 70 % aller Kinder im 1. Lebensjahr die Infektion durchmachen. Das RSV-Virus ist Ursache von 60 – 90% der Krankenhausbehandlungen in Europa vor allem wegen Bronchiolitis und Bronchopneumonie. Zu den Risikogruppen zählen Frühgeborene sowie Kinder mit vorgeschädigter Lunge und/oder Herzfehler sowie immunsupprimierte Patienten. Außerhalb dieser Risikogruppen verläuft die Erkrankung meist selbstlimitierend. In der nördlichen Hemisphäre kommt es üblicherweise zu RSV-Infektionen zwischen November und April. In der Phase-III-Studie bestand eine Hospitalisierungsrate für Risikokinder von etwa 10 %.

Palivizumab ist nicht zur Therapie des RSV-Virus, sondern lediglich zur Prophylaxe angezeigt.

Es reduziert nach heutiger Kenntnis nur die Hospitalisierungsraten und nicht Mortalität und Schwere der Erkrankung, wie zum Beispiel die Beatmungspflichtigkeit. In welchem Maße die im Ausland gewonnenen Daten zur Krankenhausaufnahme auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind, ist nicht untersucht. Die Kosten-Nutzen-Bewertungen basieren zur Zeit nicht auf validen Untersuchungen, sondern wurden bisher unter Zuhilfenahme der einzigen Zulassungsstudie kalkuliert.

Bei vielen Kindern, die unter die zugelassenen Indikationen fallen, ist anzunehmen, dass das Risiko, wegen schwerwiegender Erkrankung einer erneuten Krankenhausaufnahme zu bedürfen, gering ist und damit vermutlich auch der potentielle Nutzen der Gabe von Palivizumab.

Der Einsatz von Palivizumab erscheint unter diesen Aspekten wirtschaftlich bei folgenden Fallgestaltungen:

1. Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen (CLD) als Folge einer bronchopulmonalen Dysplasie bis zum Alter von 2 Jahren, die in den letzten 6 Monaten vor Beginn der RSV-Saison noch eine Behandlung (z.B. Sauerstofftherapie) für die CLD erhalten haben. Die Prophylaxe im 2. Jahr sollte der schweren Form der CLD vorbehalten sein.
2. Kinder ohne chronische Lungenerkrankungen, die
  - vor Vollendung der 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden und bei Beginn noch keine 12 Monate alt sind,
  - vor Vollendung der 29. bis 32. Schwangerschaftswoche geboren wurden und bei Beginn der RSV-Saison noch keine 6 Monate alt sind,
  - vor Vollendung der 32. bis 35. Schwangerschaftswoche geboren wurden und bei Beginn der RSV-Saison noch keine 6 Monate alt sind, nur nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren, die für eine schwere pulmonale Erkrankung disponieren.

Das Medikament ist nicht zugelassen für Kinder mit kongenitalen Herzerkrankungen. Bei diesen wird der Einsatz nicht empfohlen. Es fehlen Erfahrungen bei Kindern unter Immunsuppression bzw. mit immunsupprimierenden Erkrankungen.

Das Medikament ist bei Erwachsenen nicht angezeigt.

## ☒ Kosten

Die übliche Dosierung beträgt 15 mg/kg Körpergewicht. Die 50 mg Ampulle reicht zur einmaligen Gabe bei einem 3300 g schweren Kind (Kosten 903,72 €), die 100 mg Ampulle reicht bis zu einem Gewicht von 6600 g (Kosten 1.385,17 €). Die Restmengen sind gemäß europäischer Zulassung zu verwerfen.

Gewicht des Kindes	Kosten pro Gabe (Monat)	Kosten pro Saison (5-malige Gabe)
3,3 kg	903,72 €	4.518,59 €
5,5 kg	1.385,17 €	6.925,86 €
12 kg	2.770,34 €	13.851,72 €

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## **Pimecrolimus**

(z. B. Elidel®)

Beschluss vom: 04.09.2003

In Kraft getreten am: 07.01.2004

BAnz. Nr. 2 vom 06.01.2004, S. 68

### **☒ Indikation**

Pimecrolimus ist zugelassen bei Patienten ab 2 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzems zur

- Kurzzeitbehandlung von Anzeichen und Symptomen
- intermittierenden Langzeitbehandlung, um das Auftreten von akuten Ekzemschüben zu verhindern.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zur vollständigen Abheilung und sollte dann abgesetzt werden. Nach Unterbrechung beziehungsweise bei Langzeittherapie sollte die Behandlung beim ersten Wiederauftreten der Symptome erneut begonnen werden, um das Auftreten weiterer Krankheitsschübe zu verhindern.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: mittelkettige Triglyceride, (Z)-Octadec-9-en-1-ol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Glycerolmono/dispeisefettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Benzylalkohol, Citronensäure, Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser.

Pimecrolimus sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der topischen Behandlung des atopischen Ekzems haben.

### **☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

Angesichts des fehlenden Nachweises einer Überlegenheit gegenüber schwach wirksamen topischen Steroiden und fehlender hinreichend aussagekräftiger placebokontrollierter Studien bei Erwachsenen ist die Anwendung nur wirtschaftlich bei leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzem

- bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie
- bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen, dies gilt auch für den Einsatz als Second-Line-Behandlung.

Die bisherigen verblindeten, placebovergleichenden Studien gingen nicht über sechs Wochen hinaus, sodass eine abschließende Beurteilung der unterschiedlichen Behandlungsoptionen, insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen, zurzeit nicht möglich ist.

Pimecrolimus ist mittelstark bis stark wirksamen Glukokortikoiden unterlegen. Ob es eine vergleichbare Wirksamkeit zu schwach wirksamen Kortikosteroiden hat, ist nicht belegt. Direkt vergleichende Untersuchungen zu schwach wirksamen Steroiden fehlen. Der Stellenwert der Behandlung mit Pimecrolimus, insbesondere im direktem

Vergleich zum optimierten Einsatz von schwach wirksamen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar.

Ein kortisonsparender Effekt zu einem solchen Therapieregime ist nicht belegt.

Es fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien zu anderen topischen Makrolidimmunsuppressiva. Aufgrund der jetzigen Datenlage wird angenommen, dass Pimecrolimus eher weniger wirksam als Tacrolimus ist.

Pimecrolimus ist nur zugelassen für Kinder ab 2 Jahren, bei jüngeren traten vermehrt Nebenwirkungen auf. Der Einsatz ist daher nicht vertretbar und somit unwirtschaftlich.

Kombinationsbehandlungen von Pimecrolimus

- mit systemischen oder wirkstoffhaltigen topischen Arzneimitteln sind nicht untersucht. Die Wirksamkeit ist nicht belegt und von daher ist der Einsatz unwirtschaftlich.
- mit gleichzeitigem Einsatz von Lichttherapien sind wegen eines nicht auszuschließenden photokanzerogenen Risikos nicht angezeigt.

**☒ Kosten**

Es werden die Preise der Festbeträge von topischen Glukokortikosteroiden angegeben. Innerhalb der einzelnen Festbetragsgruppen variieren die Preise jedoch um bis zu 50 %.

**Preisvergleich (Preise in €)**

Menge in Gramm	Pimecrolimus Creme 1 %	topische Glukokortikosteroide schwach	Tacrolimus Creme	
			0,03 %	0,1 %
15	26,66	4,91		
30	49,32	8,25	49,32	53,93
60		13,89	91,49	102,90
100	155,02	20,39		

**☒ Wirkungen**

Pimecrolimus ist ein lipophiles Macrolacatam-Derivat von Ascomycin mit antiinflammatorischen Eigenschaften. Es ist ein zellselektiver Inhibitor der Produktion und Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen. Pimecrolimus bindet mit hoher Affinität an Macrophilin-12 und inhibiert die kalziumabhängige Phosphatase Calcineurin. Als Folge wird die Synthese von inflammatorischen Zytokinen in T-Zellen blockiert. Es wurde eine Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokinen aus Mastzellen nach Stimulation in vitro beobachtet. Pimecrolimus zeigt im Tiermodell an entzündeter Haut hohe antiinflammatorische Aktivität nach topischer und systemischer Anwendung. Es beeinflusst nicht die Langerhans-Zellen in der Haut von Mäusen.

Der Wirkmechanismus von Pimecrolimus ist nicht vollständig geklärt. Die klinische Bedeutung der beschriebenen Mechanismen für die Behandlung des atopischen Ekzems ist nicht bekannt.

## ☒ **Wirksamkeit**

Es wurden drei placebokontrollierte Hauptstudien zum Beleg der Wirksamkeit durchgeführt, die alle über sechs Wochen eine Doppelblindphase enthielten und eine sich anschließende 20-wöchige Phase, in der offen behandelt wurde. Endpunkt aller drei Studien war die Gesamtbewertung durch den Prüfarzt (IGA = Investigator Global Assessment) nach sechs Wochen. In allen Studien wurde Pimecrolimus 1 % zweimal täglich gegen die Cremegrundlage getestet. Es erfolgte jeweils eine 2:1-Randomisierung.

In zwei Studien wurden Patienten in identischen Designs im Alter von 2 bis 17 Jahren behandelt. Der primäre Endpunkt zeigte eine statistisch-signifikante Überlegenheit gegenüber Cremegrundlage an dem prädefinierten Endpunkt in einer Studie, während dies in der anderen Studie nicht erreicht wurde. Die kombinierte Auswertung, die auch publiziert wurde, zeigt eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Placebo.

Die dritte Studie wurde in fast identischem Design bei Kindern im Alter von 3 bis 21 Monaten durchgeführt. Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Cremegrundlage. Allerdings näherte sich der Anteil der Kleinkinder, die in der Verumgruppe in der Doppelblindphase unter Nebenwirkungen litten, dem Niveau statistisch signifikant ( $p = 0,052$ ). In der sich anschließenden offenen Phase blieb die Rate der Nebenwirkungen unter Pimecrolimus 1 % weitgehend konstant (79,5 %), während die Kinder, die von Cremegrundlage auf Pimecrolimus umgestellt wurden, eine deutliche Zunahme an Nebenwirkungen erlitten. Signifikant häufiger waren Fieber (31,7 % versus 12,7 %), Durchfall (8,1 % versus 0 %) und Otitis media (4,1 % versus 0 %). Gehäuft traten auch Infektionen des oberen Respirationstraktes auf (Differenz 9,3 %), Nasopharynx-Infektionen (6,7 %), Gastroenteritis (4,1 %) etc. Beispielhaft kann hier die Inzidenz der Otitis media aufgeführt werden. Während der Doppelblindphase lag sie bei 0 % in der Gruppe der Kinder, die mit Cremegrundlage behandelt wurden. Nach Umstellung auf Pimecrolimus in der offenen Phase stieg sie auf 7,1 % an. In der Behandlungsgruppe, die durchgängig mit Pimecrolimus behandelt wurde, stieg sie von 4,1 % auf 9,4 %, sodass angenommen werden kann, dass das Risiko mit der Dauer der Behandlung ansteigt.

Die gepoolte Analyse aller drei Studien erreichte statistische Überlegenheit am 43. Tag ( $p < 0,001$ ), als 160 Patienten (41 %) der mit Pimecrolimus behandelten Patienten erfolgreich behandelt waren im Vergleich zu lediglich 40 (20,1 %) der mit Placebo behandelten.

Die drei Hauptstudien wurden einer gemeinsamen Subgruppenanalyse unterzogen. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit von Pimecrolimus 1 % in allen Subgruppen bis auf einen TBSA von  $> 60$  % (total body surface area).

Eine vergleichbare placebokontrollierte Studie wurde bei Erwachsenen nicht durchgeführt.

In einer sechsarmigen Studie an Erwachsenen wurden vier Wirkstärken Pimecrolimus versus Cremegrundlage versus ein stark wirksames Kortikosteroid (0,1 % Betamethasonvalerat) an 260 Patienten über drei Wochen geprüft. Betamethason war in dieser Dosisfindungsstudie wirksamer als Pimecrolimus.

In einer doppelblind randomisierten, 12-monatigen Studie an Erwachsenen wurde bei 658 Patienten Pimecrolimus im Vergleich zu einem mittelstark wirksamen Kortikosteroid (Triamcinolonacetonid 0,1 %) beziehungsweise für Gesicht, Nacken und intertriginiöse Areale mit einem schwach wirksamen Kortikosteroid (Hydrocortisonacetat 1 %) verglichen. In dieser multizentrischen Studie mit 1:1-Randomisierung war zu allen Beobachtungszeitpunkten das Kortikosteroid statistisch signifikant Pimecrolimus überlegen. Entsprechend unterbrachen Patienten unter Kortikosteroiden deutlich seltener die Therapie als unter Pimecrolimus (8,2 % versus 36,3 %). Zudem sprachen die Patienten, die mit topischen Kortikosteroiden behandelt wurden, deutlich schneller auf die Therapie an.

In einer randomisierten und multizentrischen, doppelblind placebokontrollierten (Cremegrundlage) Studie mit einer Randomisierung von 2:1 wurde in beiden Therapiearmen beim Schub die Studienmedikation zusammen mit blanden Emollientien verabreicht. Bei einem Schub wurde mit Kortikosteroiden behandelt. Im Anschluss daran wurde wiederum über sieben Tage mit Pimecrolimus beziehungsweise Placebo therapiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Schubrate nach sechs Monaten (Schub wurde definiert als IGA von 4 oder 5 sowie einer Second-Line-Kortikoid-Therapie innerhalb von drei Tagen nach klinischer Visite). Die Studie wurde über insgesamt 12 Monate fortgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren. Die Anzahl der Patienten, die keinerlei Schübe erlitten, war nach sechs Monaten fast doppelt so hoch wie in der placebokontrollierten Gruppe (61 % versus 34,2 %). Dies veränderte sich nicht wesentlich nach 12 Monaten (50,8 % versus 28,3 %). Die Anzahl der Patienten, die Schübe erlitten, unterschied sich in den zwei Armen nach sechs Monaten nicht wesentlich, ein Schub erlitten in beiden Armen 10,1 % der Patienten, zwei Schübe unter Pimecrolimus 2,5 % und unter Placebo 5,1 % und mehr als zwei Schübe 1,9 % beziehungsweise 2,5 %. Die Aussagekraft der Studie wird eingeschränkt dadurch, dass schwach, mittelstark und stark wirksame Glukokortikosteroide eingesetzt wurden und häufig das Protokoll verletzt wurde, insgesamt 53,6 % Protokollverletzungen in der Gruppe, die Pimecrolimus erhielten, und 58,6 % der Patienten, die Placebo erhielten. Ganz wesentlicher Mangel der Studie ist der verpflichtende Gebrauch von Pimecrolimus oder Placebo über sieben Tage nach der Behandlung des Schubs mit topischen Kortikosteroiden, der dazu führt, dass die mit Pimecrolimus behandelte Gruppe insgesamt sieben Tage länger eine aktive Arzneimitteltherapie im Vergleich zu Placebo erhält. Unter diesen Aspekten ist die Studie nicht in der Lage, für sich in Anspruch zu nehmen, nachweisen zu können, dass Pimecrolimus die Anzahl der Schübe bei atopischer Dermatitis im Vergleich zur „Standardbehandlung“ zu vermindern oder insbesondere auch eine Reduktion des Gebrauchs von topischen Kortikosteroiden zu induzieren vermag. Im Studiendesign vergleichbare Studien wurden bei Kindern im Alter von 3 bis 23 Monaten und Erwachsenen durchgeführt. Auf sie trifft die gleiche Kritik zu.

#### Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Reaktionen am Anwendungsort, die von zirka 19 % der mit Elidel behandelten Patienten und von zirka 16 % der Patienten der Kontrollgruppe berichtet wurden. Diese Reaktionen traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf, sie waren schwach bis mäßig stark und von kurzer Dauer.

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,9 % zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl waren sie auf Infektionen zurückzuführen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklingen. Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, sollten überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine akute infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Pimecrolimus in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten mit ausgedehnter atopischer Dermatitis wird empfohlen, Impfungen während behandlungsfreier Intervalle durchzuführen. Pimecrolimus sollte nicht gleichzeitig mit topischen Kortikosteroiden oder anderen topischen antiinflammatorischen Produkten appliziert werden. Es gibt keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Anwendung von immunosuppressiven Therapien bei atopischem Ekzem, wie Azathioprin oder Ciclosporin.

Gemäß US-amerikanischer Fachinformation zeigte sich in Photokarzinogenitätsstudien beim Tier eine Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Tumorformationen durch die Cremegrundlage. Da die Relevanz dieser Daten für den Menschen nicht bekannt ist, sollten während der Behandlung mit Pimecrolimus-Creme ausgedehnte Bestrahlungen der Haut mit ultraviolettem Licht, wie beispielsweise in Solarien, oder die Therapie mit PUVA, UVA oder UVB vermieden werden. Der Arzt sollte die Patienten auf angemessene Sonnenschutzmaßnahmen hinweisen, wie eine Minimierung der Aufenthaltszeit in der Sonne, Benutzung von Sonnenschutzprodukten und Bedeckung der Haut mit entsprechender Kleidung.

Bei Kindern unter zwei Jahren traten, wie dargestellt, vermehrt Nebenwirkungen auf. Die Anwendung von Pimecrolimus bei Kindern unter 2 Jahren wird nicht empfohlen.

Eine Behandlung mit Pimecrolimus kann mit einem erhöhten Risiko für eine Herpes-simplex-Infektion oder Eczema herpeticum einhergehen (erkennbar an einer schnellen Ausbreitung von bläschenartigen und erosiven Läsionen). Bei Vorhandensein einer Herpes-simplex-Infektion sollte an der betroffenen Stelle die Behandlung nicht fortgesetzt werden, bis die virale Infektion abgeklungen ist. Obwohl bei Patienten, die mit Pimecrolimus behandelt wurden, bakterielle Autoinfektionen seltener waren als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, kann bei Patienten mit schwerem atopischem Ekzem das Risiko für bakterielle Hautinfektionen (Impetigo) während der Behandlung mit Elidel erhöht sein. Pimecrolimus darf nicht auf Bereiche aufgetragen werden, die von akuten viralen Hautinfektionen betroffen sind (Herpes simplex, Windpocken).

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z. B. Netherton-Syndrom) und generalisierter Erythrodermie wird nicht empfohlen. Kontakt mit Augen und Schleimhäuten ist zu vermeiden, das Gleiche gilt für Okklusionsverbände.

## Raloxifen

(z. B. Evista ®)

Beschluss vom: 16.02.2000

In Kraft getreten am: 31.05.2000

BAnz. 2000, S. 10 094/ 10 095

### ☒ 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 Placebo 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 Placebo [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 Placebogruppe 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.

## Repaglinid

(z.B. Novonorm®)

Beschluss vom: 10.12.1999

In Kraft getreten am: 01.04.2001

BAnz. 2001, S. 2 777

### ☒ Indikation

Repaglinid ist ein Antidiabetikum aus der Gruppe der Meglitinide, das in Deutschland seit Oktober 1998 unter dem Handelsnamen Novonorm® im Handel ist. Es ist zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II, wenn sich mit Diät, körperlicher Aktivität und Gewichtsreduktion keine therapeutisch ausreichenden Blutzuckerwerte einstellen lassen. Es kann auch mit Metformin kombiniert werden, sofern die alleinige Gabe von Metformin keine zufriedenstellende Blutzuckereinstellung bewirkt. Die Dosierung von Metformin wird dabei unverändert fortgeführt und Repaglinid gleichzeitig verabreicht. Vollständig publizierte Daten zur Kombinationstherapie mit anderen Insulin-Sekretagoga und Acarbose wie auch zur Kombinationstherapie mit Insulin oder Thiazolidendionen liegen z. Zt. nicht vor.

### ☒ Wirkungen

Bei Repaglinid handelt es sich um ein Derivat der Benzoesäure. Wie bei Glibenclamid kommt es durch die Blockierung der ATP-abhängigen Kaliumkanäle der Betazellen zu einer Depolarisation der Betazellmembran. Es folgt eine Öffnung der Calciumkanäle, die die Insulinsekretion zur Folge hat. Der Einsatz von Repaglinid setzt funktionierende Betazellen in der Bauchspeicheldrüse voraus. Die Stimulierung der Insulinausschüttung scheint vom Glukosespiegel abhängig zu sein. Repaglinid soll vor den Mahlzeiten eingenommen werden und entfaltet innerhalb von 30 Minuten eine blutzuckersenkende Wirkung.

### ☒ Wirksamkeit

Das beste Ansprechen zeigte sich von der Umstellung von alleiniger diätetischer Behandlung auf Repaglinid, während das Umsetzen von anderen oralen Antidiabetika zu einer Erhöhung des HbA1c führte. Auf Grund der momentanen Studienlage sind eindeutig belegbare therapeutische Vorteile gegenüber schon länger eingeführten vergleichbaren Stoffen (z. B. Glibenclamid) nicht erkennbar.

### ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Unerwünschte Wirkungen:

In klinischen Studien wurden gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe und Obstipation beobachtet. In einzelnen Fällen kam es während der Behandlung mit Repaglinid zu einem Anstieg der Leberenzymwerte. Die meisten Fälle waren leicht und vorübergehend. Bei sehr wenigen Patienten musste die Therapie aufgrund des Leberenzymanstieges abgesetzt werden. Die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse war unter der Therapie gegenüber Glibenclamid erhöht. Dies wird von den nationalen Zulassungsbehörden unterschiedlich interpretiert. Ein niedrigeres Risiko der Hypoglykämie durch Repaglinid ist bisher

klinisch nicht belegt, dagegen führt die Kombinationsbehandlung mit Metformin zu einem erhöhten Hypoglykämierisiko.

Es gibt bisher keine ausreichenden Erfahrungen bei Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz. Klinische Studien mit Kindern < 18 Jahre oder mit Patienten > 75 Jahre wurden nicht durchgeführt.

Kontraindiziert ist Repaglinid bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Repaglinid
- insulinabhängigem Diabetes Typ 1
- diabetischer Ketoazidose
- Schwangerschaft und Stillzeit
- schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
- Kindern unter 12 Jahren
- gleichzeitiger Einnahme von Substanzen, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, wie Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Fluconazol, Mibefradil, Rifampicin, Phenytoin.

Darüber hinaus kann die hypoglykämische Wirkung verstärkt werden durch Monoaminoxidase-Hemmer, nicht-selektive Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer, Salicylate, NSAIDS, Octreotide, Alkohol und Anabolika, während die hypoglykämische Wirkung vermindert wird durch orale Kontrazeptiva, Thiazide, Kortikoide, Danazol, Schilddrüsenhormone und Sympathomimetika.

**☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Im Vergleich zu Glibenclamid, das seit langem patentfrei ist und von zahlreichen Herstellern angeboten wird, verursacht Repaglinid im direkten Vergleich die 5 bis 10-fachen Therapiekosten. Vor diesem Hintergrund ist in jedem Fall eine individuelle Kosten-Nutzen-Analyse angezeigt. (7 mg Glibenclamid - 3 mg Repaglinid).

**☒ Kosten**

	<b>0,5 mg</b>		<b>1 mg</b>		<b>2 mg</b>
30 St.	12,41 Euro	30 St.	14,01 Euro	30 St.	17,51 Euro
120 St.	42,03 Euro	120 St.	48,34 Euro	120 St.	59,96 Euro

Stand: 26.11.1999

## Sitagliptin

(z. B. Januvia®)

Beschluss vom: 10.04.2008  
In Kraft getreten am: 30. Juli 2008  
BAnz. 2008, Nr. 112 vom 29. Juli 2008, S. 2 746

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Sitagliptin ist ein orales Antidiabetikum, welches zur Wirkstoffklasse der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren gehört.

Zur Monotherapie ist Sitagliptin in Europa nicht zugelassen. Die Zulassung umfasst die Kombinationstherapie mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Glitazon, sofern die Patienten für eine Therapie mit Glitazonen geeignet sind.

Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.

In zugelassenen Indikationen ist eine moderate Effektivität von Sitagliptin belegt (mittlere absolute Reduktion des HbA1c-Wertes 0,65 – 0,74 Prozentpunkte). In einer Vergleichsstudie wurde die Nichtunterlegenheit gegenüber einem Sulfonylharnstoff nach Auffassung der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) nicht zweifelsfrei nachgewiesen.

Die sich aus der Zulassung ergebenden Kombinationstherapien von Sitagliptin führen zu einer Verteuerung der medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Gegenüber der preiswertesten Kombination oraler Antidiabetika (OAD) Metformin / Glibenclamid verteuert der Einsatz der Kombination Sitagliptin / Metformin die Therapie um das Vierfache. Die Kosten der Kombination Sitagliptin / Metformin entsprechen den Kosten der Kombination Glitazon / Metformin. Der Einsatz der kostenintensiven Kombination Sitagliptin / Glitazon ohne Vorliegen einer Metformin Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation ist weder mit der Zulassung der Glitazone noch mit Leitlinienempfehlungen vereinbar und darüber hinaus unwirtschaftlich.

Die durch die Zulassungserweiterung ermöglichte kostenintensive Dreifachkombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff ist in nur einer publizierten Studie untersucht.

Die Hypoglykämierate lag in Kombination mit Metformin bzw. Glitazonen auf Placeboniveau. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff traten mehr Hypoglykämien auf als unter Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff (12,2 % versus 1,8 %). Ein signifikanter Effekt auf das Körpergewicht wurde in Kombination mit Metformin bzw. Glitazonen nicht beobachtet. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kam es zu einer signifikanten, moderaten Gewichtszunahme gegenüber Placebo (1,1 kg in 24 Wochen).

Angesichts fehlender Studien zum Langzeitnutzen und zur Sicherheit einer langfristigen Hemmung der Dipeptidyl-Peptidase-4 ist der Stellenwert von Sitagliptin in der Therapie des Diabetes mellitus unklar.

## **Kosten**

Wenn Metformin in ausreichend hoher Dosierung nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt, ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Zweifachkombinationen mit Metformin			Tagestherapie- kosten	Jahrestherapie- kosten
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,32 €	plus	Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,22 €	0,54 €	197 €
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,32 €	plus	Rosiglitazon 8 mg / Pioglitazon 30 mg 1,97 € / 1,98 €	2,29 € - 2,30 €	836 € - 840 €
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,32 €	plus	Sitagliptin 100 mg 1,96 €	2,28 €	832 €
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,32 €	plus	NPH Insulin 40IE ZAM FB 1,22 €	1,54 €	562 €

Sofern der primäre Einsatz von Metformin wegen Kontraindikationen oder Intoleranz nicht möglich und eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen nicht ausreichend ist, ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Zweifachkombinationen bei Metformin-Kontraindikation			Tagestherapie- kosten	Jahrestherapie- kosten
Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,22 €	plus	Rosiglitazon 8 mg / Pioglitazon 30 mg 1,97 € / 1,98 €	2,19 € - 2,20 €	799 € - 803 €

Zweifachkombinationen bei Metformin-Kontraindikation			Tagestherapie- kosten	Jahrestherapie- kosten
Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,22 €	plus	Sitagliptin 100 mg 1,96 €	2,18 €	796 €
Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,22 €	plus	NPH Insulin 40IE ZAM FB 1,22 €	1,44 €	526 €
Rosiglitazon 8 mg / Pioglitazon 30 mg 1,97 € / 1,98 €	plus	Sitagliptin 100 mg 1,96 €	3,93 € - 3,94 €	1.434 € - 1.438 €
Pioglitazon 30 mg / 1,98 €	plus	NPH Insulin 40IE ZAM FB 1,22 €	3,20 €	1.168 €

Lauertaxe 15.06.08, Berechnungsgrundlage N3 Packungen, Festbeträge, wenn vorhanden

#### Indikation

Sitagliptin wurde im März 2007 von der EMEA zugelassen. Im März 2008 erfolgte eine Zulassungserweiterung. Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von Typ-2-Diabetikern zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken,
- in Kombination mit einem Glitazon bei Patienten, für die eine Anwendung eines Glitazon geeignet ist, wenn Diät und Bewegung inclusive einer Monotherapie mit einem Glitazon den Blutzucker nicht ausreichend senken,
- in Kombination mit Sulfonylharnstoffen, wenn Metformin kontraindiziert ist oder nicht toleriert werden kann und Diät und Bewegung sowie eine maximal tolerierbare Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen,
- in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen, wenn Diät und Bewegung und eine duale Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen.

Sitagliptin ist nicht zugelassen zur Monotherapie sowie zur Kombinationstherapie mit Insulin, Alphaglucosidasehemmern und Gliniden.

Sitagliptin wird einmal täglich in einer fixen Dosis von 100 mg eingenommen. Die Einnahme kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen. Die Dosierung von Metformin oder des Glitazon sollte beibehalten werden. In Kombination mit

Sulfonylharnstoffen kann eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffes zur Vermeidung von Hypoglykämien erforderlich sein.

Die Anwendung von Sitagliptin bei Patienten mit mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz und Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Für Patienten ab 75 Jahren stehen nur begrenzte Sicherheitsdaten zur Verfügung und Vorsicht ist geboten. Wegen fehlender Sicherheitsdaten sollten Schwangere und Stillende Sitagliptin nicht einnehmen.

## ☒ Wirkungen

Sitagliptin ist ein Vertreter einer Wirkstoffklasse oraler Antidiabetika, welche die Aktivität des Enzymes Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) hemmen, den so genannten DPP-4-Inhibitoren. Substrate der DPP-4 sind unter anderem die Inkretine.

Die Inkretine Glucagon-like-Peptid 1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic Peptid (GIP) sind Teil eines endogenen Systems, welches an der physiologischen Regulierung der Glucosehomöostase beteiligt ist. Sie werden nahrungsabhängig freigesetzt und stimulieren die Synthese und Ausschüttung von Insulin aus den Beta-Zellen des Pankreas. Zugleich wird die Glucagonproduktion in den Alpha-Zellen des Pankreas gebremst, wodurch es zu einer geringeren Abgabe von Glucose aus der Leber in die Blutbahn kommt. Die Glucagonausschüttung als Reaktion auf eine Hypoglykämie wird dagegen nicht beeinträchtigt.

Die Aktivität von GLP-1 und GIP wird durch das Enzym DPP-4 begrenzt, welches die Inkretine innerhalb weniger Minuten zu inaktiven Stoffwechselprodukten abbaut.

Indem Sitagliptin die DPP-4 selektiv hemmt, werden die Spiegel aktiver Inkretine erhöht. Dadurch kommt es glucoseabhängig zu einer Steigerung der Insulinfreisetzung und Senkung der Glucagonspiegel.

Bei Typ-2-Diabetikern führen diese Veränderungen der Insulin- und Glucagonspiegel zu niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten und damit zu einer Reduzierung des HbA1c-Wertes.

## ☒ Wirksamkeit

Für die Zulassung wurden von der EMEA vier Phase-II-Studien und fünf Phase-III-Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin bewertet. Insgesamt erhielten 3884 Patienten in diesen Studien Sitagliptin.

In zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien über 24 Wochen wurden die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination mit Metformin bzw. Pioglitazon geprüft (Charbonell et al., Rosenstock et al.).

An diesen Studien konnten Typ-2-Diabetiker mit verschiedenen antidiabetischen Therapien teilnehmen, die noch kein oder irgendein orales Antidiabetikum oder eine duale Kombinationstherapie oraler Antidiabetika erhielten. Ausschlusskriterien waren ein Insulingebrauch innerhalb der letzten acht Wochen und eine Niereninsuffizienz. In einer Run-in-Phase von bis zu 19 Wochen erfolgte eine Ein- oder Umstellung auf stabile Dosen von Metformin (mindestens 1500 mg täglich) bzw. Pioglitazon (30 oder 45 mg täglich). Gleichzeitig wurden Lebensstil-Interventionen intensiviert. Patienten, deren HbA1c-Wert nach Abschluss der Run-in-Phase 7 % - 10 % betrug, wurden randomisiert entweder zusätzlich mit Sitagliptin oder Placebo behandelt. Die Studienkollektive wiesen zu Beginn einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 8 % auf und waren adipös mit einem BMI von 31. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes.

Die additive Gabe von Sitagliptin führte zu einer signifikanten Senkung des HbA1c-Wertes gegenüber einer Metformin-Monotherapie um 0,65 % und gegenüber einer

Pioglitazon-Monotherapie um 0,70 %. Der Anteil Patienten, welcher HbA1c-Werte unter 7 % erreichte, betrug 47 % bzw. 45,4 %. Die Nüchtern-Blutzuckerwerte verbesserten sich um 1,4 bzw. 1,0 mmol/l.

Bei Erreichen vorab definierter Nüchtern-Blutzuckerwerte war die Gabe eines dritten oralen Antidiabetikums erlaubt. Dies traf zu auf 4,5 % der Patienten, die Sitagliptin additiv zu Metformin und 6,9 % der Patienten, die Sitagliptin additiv zu Pioglitazon erhielten.

Das Körpergewicht veränderte sich in beiden Studien nicht.

Die Hypoglykämieraten betrugen unter Sitagliptin in Kombination mit Pioglitazon 1,1 % und in Kombination mit Metformin 1,3 % und waren gegenüber den jeweiligen Monotherapien nicht signifikant erhöht. In beiden Studien traten keine schweren Hypoglykämien auf.

Eine Langzeitstudie über 52 Wochen verglich die Sicherheit und Wirksamkeit von Sitagliptin mit Glipizid, einem in Deutschland nicht mehr zugelassenen Sulfonylharnstoff, als Zusatz bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie (Nauck et al.). Nach einer mindestens achtwöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten auf stabile Dosierungen von Metformin ein- bzw. umgestellt wurden, erfolgte die Randomisation in die Behandlungsgruppen, sofern der HbA1c-Wert 6,5 % bis 10 % betrug. Insgesamt waren die Patienten adipös (BMI 31).

Bei durchschnittlichen Ausgangswerten des HbA1c von 7,7 % in der Glipizid- bzw. 7,6 % in der Sitagliptin-Gruppe handelte es sich um eine Studienpopulation mit relativ moderater Hyperglykämie. Gemessen am HbA1c zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen ein maximaler Effekt in der 24. Woche, der unter Glipizid stärker ausgeprägt, jedoch schneller wieder rückläufig war, sodass nach 52 Wochen die HbA1c-Wert-Senkung in beiden Per-Protokoll-Kohorten 0,67 % betrug. Allerdings war eine Auftitration von Glipizid nur bis zur 18. Woche erlaubt. Bei einer durchschnittlichen Dosis von 10,3 mg Glipizid ab der 18. Woche wurde die Dosierungsbreite dieses Arzneimittels nicht ausgeschöpft. Die Abbruchraten wegen mangelnder Effektivität waren unter Sitagliptin höher (15 % versus 10 %). Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeit einer Auftitration des Sulfonylharnstoffes gelangt die EMA zu der Auffassung, dass die Studie vergleichbare HbA1c-Wert-Reduktionen von Sitagliptin und Glipizid erzeuge, jedoch das Potenzial von Glipizid nicht habe ausgeschöpft werden können und die Nichtunterlegenheit von Sitagliptin nicht zweifelsfrei belegt sei. Im Gegensatz zu anderen Studien wurde unter Sitagliptin eine signifikante Gewichtsreduktion von 1,5 kg beobachtet. Unter Glipizid traten deutlich häufiger Hypoglykämien auf als unter Sitagliptin (32 % versus 5 %).

Nach Zulassung wurden weitere Studien veröffentlicht.

In einer randomisierten Studie über 24 Wochen wurde die additive Gabe von Sitagliptin versus Placebo bei Typ-2-Diabetikern geprüft, die mit einer Glimepirid-Monotherapie oder einer Kombination von Glimepirid und Metformin unbefriedigend behandelt waren (Hermannsen et al.). In einer Run-in-Phase von bis zu 14 Wochen erfolgte eine Ein- oder Umstellung auf stabile Dosen von Glimepirid (bis maximal 8 mg täglich), gegebenenfalls kombiniert mit Metformin (mindestens 1500 mg täglich). Patienten, deren HbA1c-Wert nach Abschluss der Run-in-Phase 7,5 % - 10,5 % betrug, wurden randomisiert entweder zusätzlich mit Sitagliptin oder Placebo behandelt. Das Studienkollektiv wies zu Beginn einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 8,3 % auf und war adipös mit einem BMI von 31. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes. Die additive Gabe von Sitagliptin zu Glimepirid mit und ohne Metformin führte zu einer signifikanten Senkung des HbA1c-Wertes gegenüber Placebo um 0,74 %. Der Anteil Patienten, welcher HbA1c-Werte unter 7 % erreichte, betrug 17 %. Die Nüchtern-Blutzuckerwerte verbesserten sich um 1,1 mmol/l. Der HbA1c-Wert senkende Effekt war additiv zu Glimepirid ohne Metformin



weniger stark ausgeprägt als additiv zu Glimepirid mit Metformin (-0,57 % und -0,89 %). Hypoglykämien traten unter Glimepirid in Kombination mit Sitagliptin gegenüber Glimepirid kombiniert mit Placebo signifikant häufiger auf (12,2 % versus 1,8 %). Schwere Hypoglykämien wurden im Studienverlauf nicht beobachtet. Unter additiver Gabe von Sitagliptin kam es zu einer signifikanten Gewichtszunahme gegenüber Placebo um 1,1 kg.

In einer randomisierten sechsarmigen Studie über 24 Wochen wurden verschieden dosierte Kombinationstherapien von Sitagliptin und Metformin mit den jeweiligen Monotherapien verglichen (Goldstein et al.). Typ-2-Diabetiker wurden nach einer Run-in-Phase bis zu 12 Wochen, in der gegebenenfalls die jeweilige Vortherapie abgesetzt wurde, randomisiert sechs verschiedenen Behandlungsgruppen zugeteilt, sofern die HbA1c-Werte zwischen 7,5 % und 11 % lagen. Die Studienteilnehmer hatten zu Beginn einen mittleren HbA1c-Wert von 8,8 % und waren adipös mit einem BMI von 32. Gegenüber Placebo wurde in allen Behandlungsgruppen eine signifikante Absenkung des HbA1c-Wertes gesehen. Der Unterschied zwischen den Kombinationstherapien und den jeweiligen Monotherapien war ebenfalls signifikant (Kombination mit 2000 mg Metformin -2,07 %, Kombination mit 1000 mg Metformin -1,57 %, Metformin-Monotherapie 2000 mg -1,3 %, Metformin-Monotherapie 1000 mg -0,99 %, Sitagliptin-Monotherapie -0,83 %).

#### **Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

In Studien bis zu einem Jahr war die Verträglichkeit von Sitagliptin insgesamt gut. Eine gepoolte Auswertung aller Phase-II- und Phase-III-Studien ergab keine unterschiedlich hohen Abbruchraten in den Sitagliptin-exponierten und nicht-exponierten Behandlungsgruppen. Es wurden unter Sitagliptin keine vermehrten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt. Zusammengefasst nach Organklassen und ungeachtet eines möglichen Zusammenhanges war die Behandlung mit Sitagliptin mit einem gehäufteren Auftreten von Infekten (33,8 % versus 29,9 %), darunter Nasopharyngitiden (6,6 % versus 5 %), gastrointestinalen Störungen (18,6 % versus 16,4 %), Muskel- und Skelettbeschwerden (16,4 % versus 14,3 %), Hauterkrankungen (6,6 % versus 5,6 %) und Störungen des zentralen Nervensystems (12,3 % versus 11,5 %) assoziiert. Zu letzteren zählte auch ein häufigeres Auftreten von Suiziden bzw. suizidalen Gedanken (4 von 2786 Patienten versus 1 von 2355 Patienten).

Da noch keine klinischen Erfahrungen mit einer längerfristigen Hemmung von DPP-4 bestehen, ist diesen unerwünschten Ereignissen besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden. DPP-4 ist ein ubiquitär in menschlichen Geweben vorkommendes plasmalösliches oder membranständiges Enzym. Es entspricht dem membranständigen Peptid CD26, welches auf aktivierten T-Lymphozyten gefunden wurde. In vitro sind neben den Inkretinen auch eine Vielzahl anderer Peptide Substrate der DPP-4, wie z.B. das Neuropeptid Substanz P oder das Chemokinin, stromal cell-derived factor-1alpha (SDF-1 $\alpha$ ). Die biologische Relevanz dieser Beobachtungen ist unklar. Das Auftreten bisher unbekannter, klinisch relevanter Effekte ist bei breiter klinischer Anwendung nicht ausgeschlossen.

In Kombination mit Metformin traten in placebokontrollierten Studien häufig Übelkeit auf (1,1 % versus 0,4 %) sowie gelegentlich Durchfall (0,6 % versus 0 %), abdominale Schmerzen (0,9 % versus 0,4 %) und Schläfrigkeit (0,4 % versus 0 %).

Die Kombination mit Glitazonen war in placebokontrollierten Studien häufig mit Hypoglykämien (1,1 % versus 0 %), Flatulenz (1,1 % versus 0 %) und peripheren Ödemen (4 % versus 2,8 %) verknüpft. Mit Blick darauf, dass in Europa Glitazone bei Herzinsuffizienz oder einer Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I-IV) kontra-

indiziert sind, erfolgte die Zulassung dieser Kombinationstherapie explizit nur für Patienten, für die die Anwendung eines Glitazons geeignet ist. Angesichts des kürzlich nachgewiesenen erhöhten Frakturrisikos für Frauen unter Therapie mit Glitazonen sowie der aktuellen Diskussion um ein möglicherweise erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Rosiglitazon ist die Indikation für diese Kombination streng zu stellen.

In der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff traten mehr Hypoglykämien auf als unter Sulfonylharnstoff-Monotherapie (12 % versus 2 %).

Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml) sollten aufgrund begrenzter Erfahrungen nicht mit Sitagliptin behandelt werden. In einer kleinen, randomisierten Studie mit niereninsuffizienten Patienten erhielten n = 65 Sitagliptin sowie n = 26 zunächst Placebo und später Glipizid. Unter Sitagliptin verstarben während der Studie 5 Patienten, davon 4 aufgrund kardialer Ereignisse, während unter Glipizid nur 1 Patient verstarb. Aufgrund der kleinen Patientenzahl und einer ungleichen Verteilung kardialer Vorerkrankungen war eine adäquate Sicherheitsanalyse nicht möglich, dennoch misst die EMA diesem Studienergebnis Bedeutung bei und hat neben der Verordnungseinschränkung bei diesen Patienten eine erweiterte Sicherheitsüberwachung angeordnet.

In den meisten klinischen Studien wurde ein geringer Anstieg der Leukozyten aufgrund einer Zunahme der neutrophilen Granulozyten beobachtet (ca. 200 Zellen/ $\mu$ l Unterschied zu Placebo), der klinisch als nicht relevant erachtet wurde.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

## **Somatropin Wachstumshormon**

Beschluss vom: 12.09.1996  
In Kraft getreten am: 14.11.1996  
BAnz. 1996, S. 12 015

Somatropin ist ein Protein aus 191 Aminosäuren, das die Struktur des von der Hypophyse des Menschen produzierten Hauptbestandteils des Wachstumshormons besitzt (Monographie des Europ. Arzneibuchs - BAnz. v. 26.01.1994, S. 606).

Seit etwa 10 Jahren wird es gentechnologisch hergestellt (z.B. Genotropin<sup>®</sup>, Humatrope<sup>®</sup>, Norditropin<sup>®</sup>, Saizen<sup>®</sup> und Zomacton<sup>®</sup>). Die zunächst aus menschlichen Hypophysen gewonnenen Präparate wurden im Rahmen eines Stufenplanverfahrens wegen des Verdachts der Übertragung der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung aus dem Markt genommen.

Somatropin hat ein breites Wirkungsspektrum. Teilweise werden die Wirkungen nicht selbst ausgelöst, sondern über die Bildung von Somatomedinen (z. B. das Knorpel-, Knochen- und Muskelwachstum). Bei Kindern und Jugendlichen kommt es so zu einem verstärkten Längenwachstum des Knochens. Bei Erwachsenen beeinflusst es u.a. die Knochendichte positiv. Somatropin zeigt eine anabole und lipolytische Wirkung, außerdem greift es in den Glucosestoffwechsel ein.

Alle am Markt befindlichen Präparate sind zugelassen für die Behandlung von Kindern mit Minderwuchs infolge nicht ausreichender körpereigener Wachstumshormone durch Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

Indikationserweiterungen einzelner Warenzeichen betreffen:

1. Ullrich-Turner-Syndrom, gesichert durch Chromosomenanalyse (Genotropin<sup>®</sup>, Humatrope<sup>®</sup>, Norditropin<sup>®</sup>, Saizen<sup>®</sup>)
2. Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit einem ausgeprägten Wachstumshormonmangel, der mit zwei verschiedenen Funktionstests diagnostiziert wurde. Zusätzlich muß bei einem erstmaligen Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter dies durch eine Erkrankung des Hypothalamus oder der Hypophyse bedingt sein und ein Mangel an mindestens einem weiteren Hormon (ausgenommen Prolaktin) vorliegen. Vor Wiederaufnahme einer Substitution bei Patienten, die bereits in der Kindheit mit Wachstumshormonen behandelt wurden, muß ein Mangel durch Diagnostik erneut bestätigt werden (Genotropin<sup>®</sup>, Humatrope<sup>®</sup>, Norditropin<sup>®</sup>).
3. Kleinwuchs bei präpubertären Kindern aufgrund chronischer Nierenerkrankung (Genotropin<sup>®</sup>, Norditropin<sup>®</sup>)

Insbesondere die in jüngster Zeit verstärkt proklamierte Anwendung zur Verbesserung der Lebensqualität bei Erwachsenen, die aufgrund eines festgestellten Wachstumshormon-Mangels Symptome einer herabgesetzten Vitalität, Energiemangel, Angstzustände und verstärkter sozialer Isolation zeigen, ist durch die o.g. Zulassungs-Kriterien nicht gedeckt und nicht Gegenstand der vertragsärztlichen Versorgung.

Nach wie vor besteht der Verdacht, Somatropin könne die Krebsentwicklung fördern.

## Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger

– Preisvergleich

Beschluss vom: 24.03.2003  
In Kraft getreten am: 10.08.2003  
BAnz. 2003, S. 17 978

Nachfolgende Substanzen sind auf Grundlage der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung grundsätzlich zur Substitutionsbehandlung mit den dort festgesetzten Höchstmengen und unter Beachtung der Substitutions-Richtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zulässig:

Substanz	Zubereitung
Methadon	D/L-Methadon-Rezeptur; Methaddict®-Tabletten
Levomethadon	L-Polamidon®-Tropfen
Buprenorphin	Subutex®-Sublingualtabletten

(Codein und Dihydrocodein sind nur in Ausnahmefällen möglich)

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Für die Auswahl des Substitutionsmittels ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Wissenschaft, der durch die Bundesärztekammer in Richtlinien festgestellt wird, maßgebend. Die Dosierung muss für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen individuellen Situation eingestellt werden.

Die Substitutionsbehandlung sollte von einem in der Behandlung Drogenabhängiger erfahrenen Arzt vorzugsweise in Zentren erfolgen, die sich auf die Behandlung der Drogenabhängigkeit spezialisiert haben.

Zu 1. Entsprechend den Richtlinien des Bundesausschusses zur substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger hat der Arzt zur Wahrung des Wirtschaftlichkeitsgebots gemäß den Arzneimittel-Richtlinien grundsätzlich das kostengünstigste Substitutionsmittel in der preisgünstigsten Darreichungsform zu verwenden.

Auf eine patientenbezogene bedarfsgerechte Verordnungsmenge ist zu achten, da bei der Verordnung von Einzeldosen höhere Kosten anfallen. So werden im Falle der Verordnung von Fertigarzneimitteln auch bei Anbrüchen immer nur vollständige Packungseinheiten in Rechnung gestellt.

Müssen für die jeweiligen Tagesdosen Darreichungsformen geteilt bzw. auf Darreichungsformen mit unterschiedlichem Wirkstoffgehalt zurückgegriffen werden, ist auf eine an Packungsgrößen und Wirkstärken optimierte Verordnung zu achten.

Werden Substitutionsmittel zur unmittelbaren Einnahme in der Apotheke verordnet, so ist bei Fertigarzneimitteln nur das Warenzeichen zu verordnen. Ein Zusatz wie beispielsweise „in Flüssigkeit“ wird als ärztlich verordnete Individualrezeptur angesehen. Dadurch vervielfachen sich die Kosten, da für jede Einzeldosis Rezepturaufschläge auf das Substitutionsmittel und die Flüssigkeit sowie ein Arbeitspreis fürs Verdünnen bzw. Auflösen erhoben werden.

## Verordnung von Methadon

1. Das Racemat D/L-Methadon wird als rezepturmäßig hergestellte Trinklösung verabreicht.
  - Die Standard-Rezeptur „Methadonhydrochlorid-Lösung nach dem Neuen Rezeptur-Formularium (NRF)“ kann infolge der Verwendung des Zusatzes einer viskosen Grundlösung und Aroma-Farbmittel-Konzentrate, die eine parenterale Injektion verhindern sollen, auch zur Take-Home-Abgabe verordnet werden.
  - Methadon-Racemat-Rezepturen werden gestaffelt nach der Methadon-Tagesdosis unabhängig von der konkreten Zubereitungsart auf Grundlage der für Apotheken verbindlichen Hilfstaxe berechnet. (Der Preisübersicht liegen Einzeldosispreise für den Zeitraum von 8-30 Tagen zugrunde).
2. Das Racemat D/L-Methadon wird in Form des Fertigarzneimittels Methaddict® verabreicht.
  - Die Tabletten werden unmittelbar vor der Verabreichung in Flüssigkeit z.B. Orangensaft gelöst. Methaddict-Tabletten® eignen sich nicht für eine Take-Home-Verordnung, da die Tabletten in Wasser sehr schnell zerfallen, das enthaltene Methadon schnell in Lösung geht und durch eine einfache Filtration eine injizierbare Lösung herzustellen ist.
  - Für die jeweiligen Tagesdosen zur unmittelbaren Abgabe in der Arztpraxis müssen Tabletten geteilt bzw. auf Tabletten mit unterschiedlichem Wirkstoffgehalt zurückgegriffen werden. Als Berechnungsgrundlage für eine Tablette wird der Anteil des jeweiligen Apothekenabgabepreises der bedarfsorientiert verordneten Packungseinheiten zugrundegelegt. (Der Preisübersicht liegt der Abgabepreis der jeweils größten verfügbaren Packungseinheit zugrunde. Danach kostet eine Tablette mit 5 mg Methadon 0,22 Euro, 10 mg Methadon 0,44 Euro und mit 40 mg-Tablette 1,32 Euro).

## Verordnung von Levomethadon

Seit dem 15. Februar 2001 steht L-Polamidon® mit der Zulassung für die Substitution in zwei Packungsgrößen (100 ml und 500 ml) zur Verfügung.

1. Das Fertigarzneimittel L-Polamidon®-Tropfen wird verordnet und in der Praxis vom Arzt bedarfsgerecht aus der Flasche entnommen und unverändert zum unmittelbaren Gebrauch verabreicht.
  - Der Preis der entnommenen Tagesdosis wird auf Basis des Apotheken-Abgabepreises der verordneten Packung L-Polamidon® berechnet (Der Preisübersicht liegt der Abgabepreis von 34,07 Euro der 100 ml Packung bzw. von 146,69 Euro der 500 ml Packung zugrunde. Danach kosten 10 mg Levomethadon (= 2 ml Lösung) 0,68 Euro bzw. 0,59 Euro).
2. Für die Take-Home-Verordnung muss L-Polamidon®-Lösung in eine nicht-injizierbare Form überführt werden. Dies geschieht in der Apotheke durch rezept-

urmäßigen Zusatz eines viskositäserhöhenden Mittels wie z. B. Zuckersirup im Verhältnis 1:1.

- In diesem Fall setzt sich der Preis je Dosis wie folgt zusammen: Einkaufspreis der Levomethadon-Dosis mit einem Aufschlag von 90 % (10 mg Levomethadon kosten danach 0,80 Euro) plus dem Preis der weiteren Rezeptursubstanzen (Zucker und Wasser) plus einem Qualitätszuschlag für das eingesetzte Wasser von 1,46 Euro plus dem Preis des Abgabefäßes plus einen Arbeitspreis von 1,53 Euro sowie der Mehrwertsteuer von 16 %. (Der Preisübersicht liegt der Einkaufspreis von 21,02 Euro der 100 ml Packung L-Polamidon® zugrunde.)

3. L-Polamidon® Tropfen können auch in der Apotheke vordosiert werden, der Arzt muss dann nur noch die Abgabe übernehmen.

- Dazu werden in der Apotheke die verordneten Dosen aus der entsprechenden L-Polamidon®-Packung entnommen und in separate Gefäße abgefüllt. Dafür kann der Apotheker für jede Abfüllung auf den Apothekeneinkaufspreis der L-Polamidon®-Dosis einen Aufschlag von 100 % berechnen. (Danach kosten 10 mg Levomethadon (= 2 ml Lösung) 0,84 Euro bei Nutzung der 100 ml-Flasche und 0,81 Euro bei Nutzung der 500 ml-Flasche). Hinzu kommt der Preis für das verwendete Gefäß und 16 % Mehrwertsteuer.

### Verordnung von Buprenorphin

Subutex® Sublingual-Tabletten werden bis zur Auflösung unter der Zunge gehalten. Für die jeweiligen Tagesdosen muss unter Umständen auf Tabletten mit unterschiedlichem Wirkstoffgehalt zurückgegriffen werden. Eine Teilung sollte vermieden werden. Subutex®-Sublingual-Tabletten können auch zur Take-Home-Abgabe verordnet werden, sofern sich der Arzt davon überzeugt hat, dass der Patient das verschriebene Substitutionsmittel bestimmungsgemäß verwendet.

Berechnungsgrundlage für eine Tablette ist der anteilige Apothekenabgabepreis der entsprechend verordneten Packungseinheit (Der Preisübersicht liegt jeweils der Abgabepreis für die 28 Tabletten enthaltene Packungseinheiten zugrunde. Danach kostet eine Tablette mit 0,4 mg Wirkstoff 0,63 Euro, mit 2,0 mg Wirkstoff 1,18 Euro und mit 8,0 mg Wirkstoff 4,21 Euro).

Stand: 01. Januar 2003

Anmerkung zu den Preisen:

- Für die Berechnung von D/L-Methadon-Rezepturen gibt es eine konkrete Vereinbarung im Rahmen der Hilfstaxe zwischen den Spitzenverbänden der Krankenkassen und dem Deutschen Apothekerverband.
- Ansonsten werden Rezepturen nach der gültigen Arzneimittelpreisverordnung und nach vereinbarten Preise innerhalb der Hilfstaxe für Apotheken berechnet.

### Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger

Preisübersicht verschiedener Substitutionsmittel; Preisstand: 01. Januar 2003

Methadon Tagesdosis tgl.	D/L-Methadon Rezeptur Preis in Euro*	Methadict Tabletten Preis in Euro**	Levomethadon Tagesdosis tgl.	L-Polamidon (unverändert, Praxis) Basis 100ml Preis in Euro	L-Polamidon (unverändert, Praxis) Basis 500ml Preis in Euro	L-Polamidon-Rezeptur (Take-Home) Basis 100ml Preis in Euro	Buprenorphin Tagesdosis*** tgl.	Subutex Sublingual-Tabletten Preis in Euro**
1 mg	1,53		0,5 mg	0,04	0,03	3,92		
2 mg	1,53		1 mg	0,07	0,06	3,97		
2,5 mg	1,53	0,11	1,25 mg	0,09	0,07	4,00		

5 mg	1,53	0,22	2,5 mg	0,17	0,15	4,15	0,4 mg bis 1,6 mg	0,63 - 2,52
7,5 mg	1,53	0,33	3,75 mg	0,26	0,22	4,30		
10 mg	1,53	0,44	5 mg	0,34	0,30	4,54		
15 mg	1,56	0,66	7,5 mg	0,51	0,44	4,73	2 mg	1,18
20 mg	1,56	0,87	10 mg	0,68	0,59	5,03		
25 mg	1,59	1,09	12,5 mg	0,85	0,74	5,32	4 mg	2,36
30 mg	1,59	1,31	15 mg	1,02	0,88	5,61	z.B. 4,8 mg	3,63
40 mg	1,62	1,32	20 mg	1,36	1,18	6,21	z.B. 6,8 mg	4,80
50 mg	1,65	1,75	25 mg	1,70	1,47	6,78	8,4 mg	4,85
60 mg	1,68	2,19	30 mg	2,04	1,76	7,38	10 mg	5,40
70 mg	1,71	2,63	35 mg	2,38	2,06	7,97	12 mg	6,58
80 mg	1,73	2,63	40 mg	2,72	2,35	8,56	14 mg	7,76
90 mg	1,76	3,07	45 mg	3,06	2,65	9,20	Höchst dosis 24 mg	12,64
100 mg	1,79	3,51	50 mg	3,40	2,94	9,79		
110 mg	1,91	3,95	55 mg	3,74	3,24	10,38		
120 mg	1,94	3,95	60 mg	4,08	3,53	10,98		
130 mg	1,97	4,39	65 mg	4,42	3,82	11,57		
140 mg	1,99	4,83	70 mg	4,76	4,12	12,16		
150 mg	2,02	5,27	75 mg	5,10	4,41	12,76		
160 mg	2,38	5,27	80 mg	5,44	4,70	13,84		
170 mg	2,41	5,71	85 mg	5,78	5,00	14,43		
180 mg	2,43	6,14	90 mg	6,12	5,29	15,02		
190 mg	2,46	6,58	95 mg	6,46	5,59	15,61		
200 mg	2,50	6,59	100 mg	6,80	5,88	16,20		

Die Äquivalenzdosen beziehen sich jeweils auf Methadon; zwischen DL-Methadon und Buprenorphin besteht keine therapeutische Äquivalenz.

Die Preise beziehen sich auf eine längerfristige Verordnung (keine Preisberücksichtigung evtl. verbleibender Anbrüche)  
Bei kurzen Verordnungszeiträumen und bei nicht an Wirkstärken und Packungsgrößen optimierter Verordnung fallen höhere Kosten an;

\*Preise für die Verordnung für einen Zeitraum von 8 bis 30 Tagen

\*\*Preisbasis ist die jeweils größte verfügbare Packungsgröße

\*\*\*Richtwerte, die individuell variieren können.

Diese Anlagen-Verordnungen sind nicht mehr in Kraft.

## Tacrolimus

(zum Beispiel Protopic®)

Beschluss vom: 04.09.2003  
In Kraft getreten am: 07.01.2004  
BAnz. 2004 Nr. 2 vom 06.01.2004, S. 68

### ☒ Indikation

Tacrolimus ist zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Es kann zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zu drei Wochen und wird dann auf einmal täglich reduziert und bis zur Abheilung fortgeführt, danach abgesetzt. Bei Kindern ist nur die Wirkstärke 0,03 % indiziert. Bei Erwachsenen (ab 16 Jahren) sollte mit der 0,1 % Salbe begonnen werden bei zweimal täglicher Anwendung für eine Dauer von bis zu drei Wochen. Danach sollte die Stärke auf 0,03 % bei zweimal täglicher Anwendung reduziert werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu verringern.

Ist nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung zu erkennen, sind andere Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs und Hartparaffin.

Tacrolimus darf nur von Dermatologen beziehungsweise Ärzten mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung des atopischen Ekzems mit immunmodulierenden Therapien verschrieben werden.

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Tacrolimus ist nur zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems

- bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie
- bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Die zur Zulassung führenden vergleichenden Studien haben solche Patienten nicht explizit eingeschlossen. Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen.

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

In den direkt vergleichenden Untersuchungen traten mehr lokale Nebenwirkungen unter Tacrolimus-Salbe und auch unter der Salbengrundlage allein als unter Kortikosteroidbehandlung auf. Die bisherigen vergleichenden Studien gingen nicht über drei Wochen hinaus, sodass eine abschließende Beurteilung insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen der unterschiedlichen Behandlungsoptionen zurzeit nicht möglich ist.



Der Stellenwert der Behandlung mit Tacrolimus, insbesondere im direktem Vergleich zum optimierten Einsatz von topischen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar. Tacrolimus scheint eine vergleichbare Wirksamkeit wie mittelstark bis stark wirksame Glukokortikoide zu haben.

Es fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien zu anderen topischen Makrolidimmunsuppressiva. Aufgrund der jetzigen Datenlage wird angenommen, dass Pimecrolimus eher weniger wirksam als Tacrolimus ist.

Da keine Erfahrungen bei Kindern unter zwei Jahren vorliegen, ist hier eine Behandlung nicht indiziert.

#### Kombinationsbehandlungen von Tacrolimus

- mit systemischen oder topischen wirkstoffhaltigen Arzneimitteln sind nicht untersucht und von daher unwirtschaftlich
- mit gleichzeitigem Einsatz von Lichttherapien sind wegen eines nicht auszuschließenden photokanzerogenen Risikos nicht angezeigt

#### **Kosten**

Es werden die Preise der Festbeträge von topischen Glukokortikosteroiden angegeben. Innerhalb der einzelnen Festbetragsgruppen variieren die Preise jedoch um bis zu 50 %.

#### Preisvergleich (Preise in €)

Menge in Gramm	Tacrolimus Salbe		topische Glukokortikosteroide		Pimecrolimus Creme 1 %
	0,03 %	0,1 %	mittel	stark	
15			6,94	7,69	26,66
30	49,32	53,93	11,72	13,44	49,32
60	91,49	102,90	19,88	23,52	
100			29,32	35,48	155,02

#### **Wirkungen**

Tacrolimus wird aus *Streptomyces tsukubaensis* gewonnen. Es bindet an ein spezifisches Zellplasma-Immophilin (FKBP12) und hemmt dadurch in den T-Zellen calciumabhängige Wege der Signaltransduktion, wodurch die Synthese von IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 und anderen Zytokinen wie GM-CSF, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  verhindert wird. Es wurde eine Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Mastzellen der Haut sowie aus basophilen und eosinophilen Granulozyten nachgewiesen. Bei Patienten mit atopischem Ekzem ging die Besserung der Hautschäden während der Behandlung mit einer Beeinträchtigung der Fc-Rezeptor-Expression auf den Langerhans-Zellen und einer Reduzierung ihrer übermäßig stimulierenden Wirkung auf T-Zellen einher.

Der Wirkmechanismus von Tacrolimus ist nicht vollständig geklärt. Die klinische Bedeutung der beschriebenen Mechanismen für die Behandlung des atopischen Ekzems ist nicht bekannt.

#### **Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit wurde in fünf maßgeblichen Phase-III-Studien geprüft, die in Europa und Amerika durchgeführt wurden. Bei den eingeschlossenen Patienten war im Durchschnitt ein Drittel der Körperoberfläche erkrankt und ungefähr die Hälfte der Patienten litten unter einer schweren Erkrankung.

Die Behandlung mit Tacrolimus-Salbe zeigte im Vergleich zur Salbengrundlage in direkt vergleichenden Studien über eine Behandlungsdauer von drei bis zwölf Wochen signifikant bessere Ergebnisse. Ungefähr drei- bis viermal mehr Patienten sprachen auf Tacrolimus versus Salbengrundlage an (Salbengrundlage 7-8 %, 0,03 % Tacrolimus zirka 35 %, 0,1 % Tacrolimus zirka 40 %).

Vergleichende Untersuchungen zu topischen Glukokortikoiden wurden durchgeführt. Bei Kindern war Tacrolimus dem schwach wirksamen 1 % Hydrocortisonacetat in zwei Studien überlegen. Allerdings wird die Wahl des schwach wirksamen Referenzsteroids wegen dessen begrenzter Wirksamkeit als nicht optimal angesehen. Im Vergleich zu einem mittelstarken Kortikosteroid (0,1 % Hydrocortisonbutyrat) ergab sich bei Erwachsenen kein signifikanter Unterschied der Wirksamkeit. In zwei vergleichenden japanischen Studien der Phase III mit insgesamt 329 Patienten war die Wirksamkeit von 0,1 % Tacrolimus dem stark wirksamen topischen Kortikosteroid (0,12 % Betamethasonvalerat) vergleichbar und dem mittelstark wirksamen 0,1 % Alcometasondipropionat überlegen.

Unter Tacrolimus und auch unter der Salbengrundlage allein traten mehr lokale Nebenwirkungen auf als unter Kortikosteroiden.

Das Wiederauftreten der Erkrankung war bisher nicht Ziel von Untersuchungen. In den US-amerikanischen Studien kam es bei ungefähr der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen der Therapie zu einem erneuten Schub. In den europäischen Untersuchungen hielt eine moderate Verbesserung bei etwa der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen an.

#### **Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Bei 50 % aller Patienten traten Nebenwirkungen in Form von Hautreizungen verschiedener Art im behandelten Bereich auf. Brennen, Jucken und Hautrötung traten sehr häufig auf und verschwanden in der Regel innerhalb einer Woche. Erhöhte Empfindlichkeit in der Haut und Prickeln sowie Hyperästhesie wurden ebenso wie lokale Unverträglichkeit gegenüber Alkohol häufig beobachtet. Unter den häufigen Nebenwirkungen finden sich auch Follikulitis, Akne und Herpes simplex (Herpes, Fieberbläschen, Eczema herpeticatum [Kaposi varicelliforme Eruption]).

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,8 % zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl handelte es sich um Infektionen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklangen. Bei transplantierten, mit Immunsuppressiva behandelten Patienten ist das Risiko der Entstehung eines Lymphoms erhöht; daher sind mit Tacrolimus behandelte Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, zu überwachen,

um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Tacrolimus in Erwägung zu ziehen.

Die Auswirkungen der Behandlung auf das sich entwickelnde Immunsystem bei Kindern ist nicht bekannt. Impfungen sollten nicht während der Behandlung mit Tacrolimus verabreicht werden. Bei abgeschwächten Lebendimpfstoffen (z. B. gegen Masern, Mumps, Röteln, oder Kinderlähmung) beträgt die Karenzzeit 28 Tage, bei inaktivierten Impfstoffen (z. B. gegen Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten oder Grippe) 14 Tage.

In einer Photokanzerogenitätsstudie wurden haarlose Albinomäuse chronisch mit Tacrolimussalbe und UV-Bestrahlung behandelt. Die mit Tacrolimussalbe behandelten Tiere zeigten eine statistisch signifikante Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Hauttumoren (Plattenepithelkarzinome) und eine erhöhte Anzahl von Tumoren. Inwieweit diese Befunde auf den Menschen übertragbar sind, ist unbekannt. Nach der Fachinformation des Herstellers sollte während der Behandlung mit Tacrolimus-Salbe die Haut möglichst nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Die Anwendung von ultraviolettem (UV) Licht in Solarien sowie die Therapie mit UVB oder UVA in Kombination mit Psoralenen (PUVA) sollte vermieden werden. Der Arzt muss die Patienten über geeignete Lichtschutzmaßnahmen beraten (z. B. Vermeidung von Aufenthalt in der Sonne, Anwendung von Lichtschutzmitteln und Abdeckung der Haut mit entsprechender Kleidung).

Ob eine Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren mit dem Risiko einer lokalen, eventuell zu Infektionen oder kutanen Malignomen führenden Immunsuppression verbunden ist, ist nicht bekannt.

Hautpflegemittel dürfen innerhalb von zwei Stunden vor beziehungsweise nach Applikation von Tacrolimus nicht im gleichen Hautbereich angewendet werden. Über die gleichzeitige Verwendung anderer topischer Präparate und systemischer Steroide oder Immunsuppressiva liegen keine Erfahrungen vor. Die gleichzeitige systemische Verabreichung von CYP3A4-Hemmern (z. B. Erythromycin, Itraconazol, Ketoconazol und Diltiazem) bei Patienten mit ausgedehnter und/oder erythrodermischer Erkrankung sollte mit Vorsicht erfolgen.

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z. B. Netherton-Syndrom) und generalisierter Erythrodermie wird nicht empfohlen. Das Gleiche gilt für Okklusivverbände. Der Kontakt mit Augen und Schleimhaut ist zu vermeiden. Die Salbe darf auf infizierten Hautstellen nicht angewendet werden.

## Teriparatid

(zum Beispiel Forsteo®)

Beschluss vom: 21.11.2006

In Kraft getreten am: 24.03.2007

BAnz. 2007, S. 3 121

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Teriparatid ist zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen nur ein Mittel der zweiten Wahl. Die Verordnung bleibt lediglich definierten Ausnahmefällen vorbehalten. Hinsichtlich der Frakturrate hat Teriparatid gegenüber anderen Osteoporosemitteln, insbesondere Bisphosphonaten keine nachgewiesene Überlegenheit. Die Inzidenz von mit hoher Morbiditätslast verbundenen Hüftfrakturen wird nicht signifikant reduziert (siehe Fachinformation).

Teriparatid ist wegen der im Vergleich zu Bisphosphonaten bis zu 35-fach höheren Tagestherapiekosten in der Regel unwirtschaftlich.

Unter folgenden kumulativen Bedingungen ist eine Verordnung von Teriparatid möglich:

- nur bei manifester Osteoporose mit mindestens 2 neuen Frakturen in den letzten 18 Monaten

und

- kein ausreichendes Ansprechen auf eine direkte und adäquate Vorbehandlung über mindestens 1 Jahr oder
- nach Absetzen der Bisphosphonatbehandlung aufgrund von Unverträglichkeiten (z.B. ösophageale Ulcera, Erosionen oder Strikturen oder entsprechende schwere gastrointestinale Symptome) oder
- bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen Raloxifen (siehe entsprechenden Therapiehinweis).

Die maximal zugelassene Behandlungsdauer von 18 Monaten darf nicht überschritten werden (siehe Fachinformation). Im amerikanischen Pflichttext wird der Hinweis gegeben, dass Teriparatid wegen der unsicheren Relevanz der Befunde von Osteosarkomen bei der Ratte für den Menschen nur für solche Patienten verordnet werden sollte, bei denen der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Während der Behandlung mit Teriparatid sollte für eine ausreichende Calcium- und Vitamin-D-Aufnahme gesorgt werden. Die parallele Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Osteoporosetherapie ist unwirtschaftlich.

## ☒ **Kosten (Stand: 15.01.2007)**

Die pharmakodynamisch unterschiedlichen Therapiealternativen zur Behandlung der manifesten Osteoporose stellen sich kostenmäßig wie folgt dar:

Arzneimittelwirkstoff	Tagestherapiekosten	Kosten für 78 Wochen
Teriparatid	20,28 €	11.072,- €

Forsteo enthält in dem mit 3 ml vorgefüllten Injektor 750 µg Teriparatid. Die empfohlene Tagesdosierung von 20 µg wird einmal täglich in das subkutane Fettgewebe des Oberschenkels oder der Bauchdecke appliziert. Der Injektor ist für eine 28-tägige Behandlung vorgesehen. Somit werden von den 750 µg lediglich 560 µg verbraucht, d. h. 25 % der Substanz verbleiben im Injektor beziehungsweise in den Einmalnadeln.

Wirkstoffgruppe	Tagestherapiekosten	Kosten für 78 Wochen
Bisphosphonate	0,56 € bis 1,70 €	305,- € bis 928,- €

Wirkstoffgruppe	Tagestherapiekosten	Kosten für 78 Wochen
SERM	1,52 €	830,- €

## ☒ **Indikation**

Teriparatid wurde von der europäischen Zulassungsbehörde EMEA im Juli 2003 zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen für eine Therapiedauer von maximal 18 Monaten zugelassen. Nach Fachinformation ist eine signifikante Reduktion der Inzidenz (zu 80 Prozent asymptomatisch verlaufender) vertebraler Frakturen nachgewiesen. Die Inzidenz von Hüftfrakturen (verbunden mit einer hohen Morbiditätslast wie einer 20 % Mortalität und einer hohen nachfolgenden Pflegebedürftigkeit) wurde nicht-signifikant reduziert.

## ☒ **Wirkungen**

Teriparatid ist das rekombinant hergestellte, biologisch aktive N-terminale Fragment (rhPTH 1-34) des humanen endogenen Parathormons [PTH (1-84)]. Die einmal tägliche subkutane Gabe von Teriparatid erhöht den Anbau von neuem Knochengewebe auf trabekuläre und kortikale Knochenoberflächen (am Endost und am Periost) durch stärkere Stimulation der Osteoblasten-Aktivität im Vergleich zur Stimulation der Osteoklasten-Aktivität. Im Gegensatz dazu können kontinuierliche supraphysiologische Spiegel von endogenem Parathormon wie beim Hyperparathyreodismus zu einer Schädigung des Skelettsystems führen, da die Knochenresorption stärker stimuliert wird als der Knochenanbau.

Beim Menschen führt der anabole Effekt von Teriparatid zu einem Anstieg der Knochenmasse, einem Anstieg der Marker für Knochenanbau und -resorption und einer Zunahme der Knochenstärke.

## ☒ **Wirksamkeit**

Vier Hauptstudien der Phase III wurden zur Zulassung durchgeführt, davon allerdings nur zwei mit der zugelassenen Dosis von 20 µg. Von diesen beiden bezieht sich nur eine auf die zugelassene Population, nämlich postmenopausale Frauen.

Alle Studien wurden am 8. Dezember 1998 gestoppt, weil in einer Rattenstudie ein gehäuftes Auftreten von Osteosarkomen gefunden wurde. Den Patienten wurde angeboten, die Studie als Nachbeobachtung fortzuführen.

In der maßgeblichen Zulassungsstudie wurden 9347 Patientinnen gescreent und 1637 postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose, d. h. mindestens einer moderaten osteoporotischen Fraktur (25-40 % Abnahme der Wirbelkörperhöhe) oder zwei milden Frakturen (20 % Abnahme) und zusätzlich einer Knochendichte von -1 SD der Hüfte oder des Lumbalbereichs randomisiert. Somit wurden nach Angaben der FDA 82 % der gescreenten Patientinnen nicht eingeschlossen, ohne dass die Gründe dafür nachvollziehbar sind. Die Wirbelsäule wurde zur Erfassung von Frakturen bei Studienbeginn und nach zwei Jahren bzw. bei Studienende geröntgt. Extravertebrale Frakturen wurden bei klinischer Symptomatik radiologisch verifiziert.

80 % der eingeschlossenen randomisierten Patientinnen konnten ausgewertet werden. Verglichen wurde mit einer Placebobehandlung. Alle Patientinnen erhielten als Supplement 400 bis 1200 IU Vitamin D und ca. 1000 mg Calcium. Unter Teriparatid traten während einer mittleren Behandlungsdauer von 19 Monaten 22/444 (5 %) neue Wirbelkörperfrakturen auf gegenüber 64/448 (14 %) unter Placebo ( $p \leq 0,001$ ). Die absolute Risikoreduktion (ARR) liegt bei 9,3 %, das relative Risiko (RR) bei 0,35 (95%iges Konfidenzintervall 0,22; 0,55). Es müssten 11 Patientinnen (95%iges Konfidenzintervall 8-18) 19 Monate behandelt werden, um eine morphometrische Fraktur zu verhindern.

Ein prädefinierter sekundärer Endpunkt war auch die Auswertung nichttraumatischer nichtvertebraler Frakturen. 30/544 Patienten (5,5 %) erlitten solche Frakturen unter Placebo und 14/541 (2,5 %) unter Teriparatid, ARR 3,0 %, RR 0,47 (95%iges Konfidenzintervall 0,25-0,88). Es müssten also 19 Monate lang 33 Patientinnen behandelt werden, um eine nichttraumatische extravertebrale Fraktur zu verhindern. Wegen der geringen Anzahl der Frakturen insgesamt sind Aussagen bezüglich der Lokalisationen der Frakturen nicht möglich.

Nimmt man alle nichtvertebralen Frakturen zusammen, beträgt die absolute Risikoreduktion 3,4 % oder es müssten 29 Patientinnen behandelt werden, um eine Fraktur zu verhindern (95%iges Konfidenzintervall 15; 469).

Ein exakter Zeitbezug zu vertebrealen Frakturraten ist nicht herstellbar. Adäquate Berechnungen sind von daher nicht möglich.

Die mittels DXA-gemessene Knochenmineraldichte stieg im Behandlungszeitraum unter Placebo versus Teriparatid signifikant

- im Lumbalbereich (+1,1 %/+9,7 % [ $p = 0,0001$ ]),
- im Hüftbereich (-1,0 %/+2,6 % [ $p = 0,0001$ ]) und

- im Femur-Hals-Bereich (-0,7 %/+2,8 % [p = 0,0001]),
- im gesamten Körper (-0,5 %/+0,6 % [p = 0,008]), jedoch nicht signifikant
- am distalen Radius (-1,6 %/-0,1 % [p = 0,10]) an und es kam zu einer Reduktion der Knochendichte
- am mittleren Radius (-1,3 %/-2,1 % [p = 0,06]) unter Teriparatid.

Insgesamt zeigt die Auswertung der Knochenmineraldichte bis auf den Lumbalbereich keinen größeren Anstieg unter Teriparatid als unter einer Behandlung mit 10 mg Alendronat über 12 bis 24 Monate.

Der im Rahmen der Zulassungsstudie miterfasste Lebensqualitätsparameter „Rückenschmerz“ kann nicht als Verbesserung unter einer Therapie mit Teriparatid herangezogen werden, sondern muss in die Nebenwirkungserfassung einbezogen werden.

Die Ergebnisse der Lebensqualitätsuntersuchungen konnten keine bedeutsamen Verbesserungen, auch nicht unter Osteoporose-korrelierten Aspekten, für Teriparatid aufzeigen.

Direkt vergleichende Studien zur Frakturrate mit der zugelassenen Dosierung zu anderen therapeutischen Optionen fehlen. Es gibt eine Studie, in der die doppelte Dosis von Teriparatid mit Alendronat verglichen wurde.

Relatives Risiko im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen mit schwerer Osteoporosis:

Wirkstoff	Morphometrische Wirbelsäulenfrakturen	Hüftfrakturen	Nichtvertebrale Frakturen
Alendronat	0,53 (0,41 bis 0,68)	0,49 (0,24 bis 1,01)	0,81 (0,65 bis 1,01)
Etidronat	0,43 (0,20 bis 0,91)	0,50 (0,05 bis 5,34)	1,04 (0,64 bis 1,69)
Risedronat	0,63 (0,51 bis 0,78)	0,60 (0,42 bis 0,88)	0,67 (0,50 bis 0,90)
Raloxifen	0,69 (0,56 bis 0,86)	No Data	No Data
Teriparatid	0,35 (0,22 bis 0,55)	0,50 (0,09 bis 2,73)	0,65 (0,43 bis 0,98)
HRT	0,58 (0,26 bis 1,30)	No Data	0,67 (0,12 bis 3,93)
Relatives Risiko (95% CI)			

Nach: M. Stevenson, M. Lloyd Jones, E. De Nigris et al.: A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol. Assess. 9 (2005) Nr. 22.

## ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Teriparatid ist kontraindiziert bei vorbestehender Hyperkalzämie, ungeklärter Erhöhung der alkalischen Phosphatase, schwerer Niereninsuffizienz, bei Kindern und Jugendlichen mit offenen Epiphysen, vorausgegangener Strahlentherapie des Skeletts sowie bei metabolischen Knochenkrankheiten, wie z.B. Hyperparathyreoidismus oder Morbus Paget.

Bei 3 % der Studienpatientinnen wurde eine Erhöhung der Serum-Calciumspiegel über 11 mg/dl (~ 2,7 mmol/l) beobachtet, die nach 16 bis 24 Stunden wieder auf den Ausgangswert zurückfiel, außerdem ein geringer Anstieg der Calciumausscheidung im Urin. Klinische Symptome einer Hyperkalzämie oder –urie traten jedoch nicht auf, sodass eine regelmäßige Überwachung der Calciumspiegel während der Therapie nicht erforderlich ist. Teriparatid wurde bei Patienten mit einer bestehenden Urolithiasis nicht untersucht. Teriparatid muss bei Patienten mit einer derzeit oder vor kurzem bestehenden Urolithiasis mit Vorsicht angewendet werden, da die Möglichkeit bestehen könnte, dass sich dieser Zustand verschlechtert.

Vereinzelt wurden während der ersten Anwendungen Episoden einer orthostatischen Hypotonie innerhalb von 4 Stunden nach der Injektion beschrieben. Gelegentliche Wadenkrämpfe wurden von 3 % der behandelten Frauen berichtet (Placebo: 1 %).

Die in Studien zur Toxizität beobachteten erhöhten Inzidenzen von Osteosarkomen bei Ratten sind im Hinblick auf die klinische Relevanz unklar. Die Firma Lilly hat deshalb auf Anordnung der Zulassungsbehörden zur weiteren Bewertung des kanzerogenen Potentials Langzeitbeobachtungen zugesagt. Bisher wurde ein Fall eines Osteosarkoms unter der Behandlung beobachtet.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht beobachtet. Da Teriparatid vorübergehend den Serumcalciumspiegel erhöht, sollte das Präparat bei digitalisierten Patienten jedoch nur mit Vorsicht angewandt werden.

Diese Anlagen sind für die Öffentlichkeit nicht zugänglich.



## Thiazolidindione („Glitazone“)

(z.B. Pioglitazon (Actos®) und Rosiglitazon (Avandia®))

Beschluss vom: 03.05.2001

In Kraft getreten am: 24.08.2001

BAnz. 2001, S. 18 422/ 18 423

### ☒ Indikation

Rosiglitazon (Avandia®) und Pioglitazon (Actos®) erhielten im Juli bzw. Oktober 2000 die europäische Zulassung und sind seit 19.07.2000 bzw. 01.11.2000 in Deutschland im Handel. Sie sind zugelassen zur oralen Kombinationsbehandlung des Typ 2 Diabetes mellitus bei Patienten, deren Blutzuckerkontrolle trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin oder Sulfonylharnstoffen ungenügend ist:

- in Kombination mit Metformin nur bei übergewichtigen Patienten
- in Kombination mit Sulfonylharnstoffen nur bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist (z. B. bei eingeschränkter Nierenfunktion).

Glitazone sind zur Monotherapie nicht zugelassen; die Kombinationstherapie mit Insulin ist kontraindiziert. Über Dreifachkombinationen mit anderen oralen Antidiabetika liegen keine Erfahrungen vor.

### ☒ Wirkungen

Thiazolidindione („Glitazone“) aktivieren den nukleären PPAR $\gamma$  (peroxisomal proliferator-activated receptor gamma), der überwiegend im Fettgewebe exprimiert wird. Die Insulinwirkung wird verbessert, indem die Transkription von Genen der Adipozyten-Differenzierung sowie des Lipid- und Glukose-Metabolismus gesteigert wird. Die Insulin-Resistenz wird reduziert. Die Blut-Glukose-Konzentrationen gehen – zusammen mit der Konzentration zirkulierenden Insulins – zurück.

### ☒ Wirksamkeit

In klinischen Studien reduzierte die Kombination von Thiazolidindionen mit Metformin bzw. Sulfonylharnstoff-Derivaten die Glukose-Konzentration. Auch bei unbefriedigender Stoffwechseleinstellung mit Sulfonylharnstoffen, Metformin, Insulin oder einer Kombination dieser Wirkstoffe kann die zusätzliche Gabe von Thiazolidindionen zu einer Reduktion von Serum-Konzentrationen von Glukose, Insulin und HbA<sub>1c</sub> führen. Etwa ein Viertel der Patienten spricht nicht durch Senkung der Blut-Glukose-Konzentration auf diese neuen Arzneimittel an. Diese „Non-Responder“ haben vorrangig eine verminderte sekretorische Kapazität des Pankreas.

Die Wirkung von Thiazolidindionen auf den Lipidstoffwechsel ist ausgeprägt. Da sie die Lipolyse von Triglyceriden in very-low-density-Lipoproteinen (VLDL) steigern, reduzieren sie die Triglycerid- und erhöhen die HDL-Cholesterin-Spiegel. Die Kombination der beschriebenen Effekte auf das kardiovaskuläre Risiko kann beim gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse nicht vorhergesagt werden. Ergebnisse von Langzeitstudien mit Thiazolidindionen zu Metabolismus und Atherosklerose stehen aus.

## ☒ Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Über die Sicherheit der Thiazolidindion-Medikation wird erst eine Langzeitanwendung Aufschluss geben.

Troglitazon (Rezulin®) wurde in den U.S.A. im März 2000 vom Markt genommen, nachdem Leberfunktionsstörungen bei etwa 2 % der mit Troglitazon behandelten Patienten beobachtet und der amerikanischen Zulassungsbehörde 61 Todesfälle und 7 Lebertransplantationen im Zusammenhang mit Troglitazon berichtet wurden, in Großbritannien war es 1997 nach nur wenigen Wochen zurückgezogen worden. Zu Rosiglitazon und Pioglitazon liegen - auch aus Deutschland - Einzelbeobachtungen über schwere Leberschäden bzw. hepatozelluläre Dysfunktion vor. Ein Monitoring der Leberfunktion ist erforderlich. Derzeit wird dazu geraten, die Therapie bei Patienten mit erhöhten Serumaktivitäten der Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase = Glutamat-Pyruvat-Transaminase >2,5-Faches der oberen Normgrenze) oder bei jedem anderen Anzeichen einer Lebererkrankung nicht zu beginnen.

Wegen der häufigen Gewichtszunahme (ca. 4 bis 6% im ersten Jahr) bedarf das Körpergewicht der Kontrolle. Als Ursache ist unter Sicherheitsaspekten die Flüssigkeitsretention wichtiger als die Zunahme des Fettgewebes. Eine Herzinsuffizienz kann durch Thiazolidindione ausgelöst bzw. eine bestehende Herzinsuffizienz verschlechtert werden. Thiazolidindione sind daher bei allen Graden der Herzinsuffizienz kontraindiziert. Eine erhöhte Inzidenz von Herzinsuffizienz wurde im Rahmen klinischer Studien, bei denen Rosiglitazon in Kombination mit Insulin verwendet wurde, beobachtet. Die Kombination von Rosiglitazon mit Insulin ist deshalb kontraindiziert. Mit einem weiterhin erhöhten Risiko der Flüssigkeitsretention mit Ödembildung ist bei gleichzeitiger Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAR) zu rechnen, deshalb müssen Patienten engmaschig kontrolliert werden.

Die Hämoglobinkonzentration im Blut kann unter der Therapie mit Thiazolidindionen abnehmen, am ehesten als Folge der Flüssigkeitsretention.

Weitere Interaktionen der Thiazolidindione mit anderen Arzneistoffen sind nicht hinreichend untersucht.

## ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Entsprechend der Zulassung und im Hinblick auf die Nebenwirkungen kommt Thiazolidindionen derzeit nur ein limitierter Einsatzbereich zu; es handelt sich um eine Untergruppe von Diabetespatienten, für die das therapeutische Potential von Metformin bzw. Sulfonylharnstoffen ausgeschöpft ist; und die keiner Insulinbehandlung bedürfen.

Die langfristigen Vorteile einer Therapie mit Thiazolidindionen wurden nicht nachgewiesen. Das gilt insbesondere für die bei Diabetes relevanten Endpunkte Mikro-/Makroangiopathie oder kardiovaskuläre bzw. Gesamt-Mortalität.

Voraussetzungen für den wirtschaftlichen Einsatz einer medikamentösen Therapie ist die konsequente Einhaltung einer entsprechenden Diät (vgl. auch Arzneimittel-Richtlinie Ziffer 18 in Verbindung mit 6 und 10 der Richtlinie).

## ☒ Kosten

Eine Therapie mit Rosiglitazon wird üblicherweise mit 4 mg/Tag eingeleitet. In Kombination mit Metformin kann die Dosis nach 8 Wochen auf 8 mg Rosiglitazon/Tag – sofern erforderlich - erhöht werden. Bei Kombination mit Sulfonylharnstoffen liegen keine Erfahrungen mit höheren Tagesdosen als 4 mg Rosiglitazon vor. Pioglitazon in Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen kann in einer Dosis von 15 mg oder 30 mg einmal täglich angewendet werden.

Wirkstoffe	Dosierung	Jahrestherapie- kosten d. Monotherapie	Jahrestherapiekosten d. Kombinationstherapie mit	
			Metformin	Sulfonylharnstoffen
Rosiglitazon	4 mg/Tag	582,87 Euro	752,62 Euro	681,55 Euro
	8 mg/Tag	891,69 Euro	1.061,44 Euro	1.160,12 Euro
Pioglitazon	15 mg/Tag	582,87 Euro	752,62 Euro	681,55 Euro
	30 mg/Tag	892,20 Euro	1.061,95 Euro	1.160,63 Euro

Zusätzlich sind Arzneikosten für Metformin bzw. Sulfonylharnstoffe zu berücksichtigen sowie die indirekten Behandlungskosten durch das empfohlene Monitoring der Leberfunktion.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr gültig

## Tibolon

(z. B. Liviella®)

Beschluss vom: 26.02.2002  
In Kraft getreten am: 22.06.2002  
BAnz. 2002, Nr. 112 vom 21.06.2002, S. 13 577

### ☒ Indikation

Tibolon ist in der Bundesrepublik Deutschland seit 1999 zur Behandlung klimakterischer Beschwerden als Folge des natürlichen und therapeutischen Eintritts der Menopause zugelassen; im Vereinigten Königreich und in den Niederlanden besteht eine Zulassung seit den achtziger Jahren.

Die Behandlung mit Tibolon sollte vorzugsweise nicht früher als zwölf Monate nach der letzten natürlichen Menstruationsblutung beginnen. Bei einer früheren Einnahme kann die Häufigkeit des Auftretens unregelmäßiger Blutungen erhöht sein. Vor Wechsel von einem anderen Präparat zur Hormonsubstitution auf Tibolon ist zu empfehlen, mit einem Gestagen eine Abbruchblutung herbeizuführen.

Die tägliche Dosierung beträgt 2,5 mg.

### ☒ Wirkung

Das synthetische Steroid Tibolon, ein 19-Testosteron-Derivat, das strukturell dem Norethisteron ähnelt, besitzt, insbesondere über seine aktiven Metaboliten, estrogenen, gestogenen und schwach androgenanabolen Wirkungen.

Da Tibolon und insbesondere seine Metaboliten infolge ihrer zusätzlichen gestagenen Wirkung das Endometrium nicht stimulieren, ist – anders als bei einer reinen Estrogen-Monotherapie – die zusätzliche Gabe eines Gestagens bei Frauen mit einem intakten Uterus nicht erforderlich. Es besteht daher, wie bei einer Kombinationsbehandlung keine Notwendigkeit des regelmäßigen Auslösens von Abbruchblutungen. Nach oraler Einnahme wird Tibolon rasch metabolisiert, wobei auch Verbindungen entstehen, die zur Wirkung von Tibolon beitragen. Pharmakologisch besitzt die Muttersubstanz estrogenen und androgenanabolen Eigenschaften, zwei der entstehenden Metaboliten wirken überwiegend estrogen, während der dritte Metabolit in stärkerem Maße als Tibolon und die übrigen Verbindungen gestagenen, androgenanabolen und estrogenen Eigenschaften aufweist.

### ☒ Wirksamkeit

In klinischen Studien reduziert Tibolon in einer Dosierung von 2,5 mg täglich aufgrund seiner estrogenen Wirkungen klimakterische Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Urogenitalatrophien vergleichbar gut wie die klassische Estrogen-Gestagen-Kombination (z.B. 2 mg  $\square$ -Estradiol und 1 mg Norethisteronacetat).

Die Rate an Durchbruch- und Schmierblutungen ist zunächst um 50 % geringer, unterscheidet sich nach sechs Zyklen jedoch nicht mehr signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Es treten signifikant weniger Brustschmerzen auf.

Eine weitere größere vergleichende Studie, die allerdings nicht verblindet war, zeigte ebenfalls in den ersten Monaten eine verminderte vaginale Blutung unter Tibolon,

während die symptomatische Besserung der Beschwerden in beiden Gruppen vergleichbar war.

Im Vergleich zur Standardtherapie zeigte bezüglich einer Libido-Steigerung der Gesamtscore der McCoy-Skala keine signifikante Überlegenheit der Tibolontherapie nach 24 oder 48 Wochen. Lediglich zwei Einzelitems wiesen eine signifikante Differenz auf. Die Studie weist nicht unerhebliche Mängel auf. So wurde beispielsweise nicht die vollständige McCoy-Skala eingesetzt, die Gruppen unterschieden sich bereits zu Beginn der Untersuchung in einigen Items signifikant und es wurden lediglich 60% aller Patientinnen ausgewertet.

Vergleichende Studien mit Standardtherapien zur Reduktion von Frakturen bei Osteoporose fehlen.

### **☒ Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Es gelten die bei der Gabe von Oestrogen-Gestagen-Kombinationen bekannten Risiken und Vorsichtsmaßnahmen.

Absolute Kontraindikationen sind: Überempfindlichkeit gegen Tibolon – bestehende hormonabhängige Tumoren, z. B. Brustkrebs, oder Verdacht darauf – kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Störungen, z. B. Thrombophlebitis, Thromboembolie, auch in der Anamnese – ungeklärte Leberfunktionsstörungen – Lebertumoren – Schwangerschaft – Stillzeit.

An unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW's) sind beschrieben: uterine Blutungen (auch Schmierblutungen), insbesondere in den ersten Behandlungsmonaten – Bauchschmerzen, insbesondere in den ersten Behandlungsmonaten – Brustspannen, insbesondere in den ersten Behandlungsmonaten – Kopfschmerzen – Migräne – Ödeme – Benommenheit – Pruritus – Gewichtszunahme – Übelkeit – Ausschlag – depressive Verstimmungen – Hirsutismus.

Eine strenge Indikationsstellung ist bei Hypercholesterinämie erforderlich.

Es kommt zu einer Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität des Blutes, so dass es die Wirkung von Antikoagulanzen verstärken kann.

Beobachtet wird ein Absinken des Plasma-HDL-Cholesterins, der Triglyceride, des Lipoproteins (a). Die Bedeutung dieser bezüglich des Arterioskleroserisikos heterogenen metabolischen Veränderungen ist unklar.

Epidemiologische Langzeiterhebungen beziehungsweise Interventionsstudien zur Inzidenz und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen stehen ebenso aus wie zu weiblichen Organneoplasien.

### **☒ Empfehlungen zur Wirtschaftlichkeit und Verordnungsweise**

Symptome der Menopause sind in der Regel nicht lebensbedrohend, sie können aber die Lebensqualität beeinträchtigen. Die Mehrzahl der Frauen betrachten die Menopause als natürliches Ereignis. Eine routinemäßige Anwendung von Hormonen in der Menopause wird nicht empfohlen. Vielmehr sollte die Therapieentscheidung unter individueller Abwägung im Hinblick auf den Schweregrad der Symptome, die Art und Schwere von Begleiterkrankungen unter Einbeziehung von Präferenzen der betroffenen Frau getroffen werden.

Tibolon ist pharmakologisch keine Monotherapie, sondern eine Kombination aktiver Metabolite, und auch pharmakodynamisch oder „zeitlich“ keine Innovation. Therapeutisch besteht Vergleichbarkeit zu Oestrogen-Gestagen-Kombinationen. Zur

Osteoporose-Prävention bzw. –Therapie besteht in Deutschland im Gegensatz zu vielen Kombinationspräparaten keine Zulassung.

Die Therapiedauer einer ausschließlich symptomatisch orientierten Behandlung menopausaler Beschwerden und damit auch von Tibolon sollte die Fünfjahresdauer nicht überschreiten.

Da die Libido durch eine Vielzahl von nichthormonellen Faktoren beeinflusst wird, ist eine detaillierte Diagnostik vor einer Hormontherapie unumgänglich. Abzuwägen ist auch, inwieweit Änderungen der Lebensführung wie diätetische Maßnahmen, körperliche Aktivität, Reduktion von Stress oder auch Einstellen des Rauchens, zur psychischen und physischen Stabilisierung von Frauen in der Menopause führt, bevor unter besonderer Beachtung des Schweregrads menopausaler Symptome eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen wird.

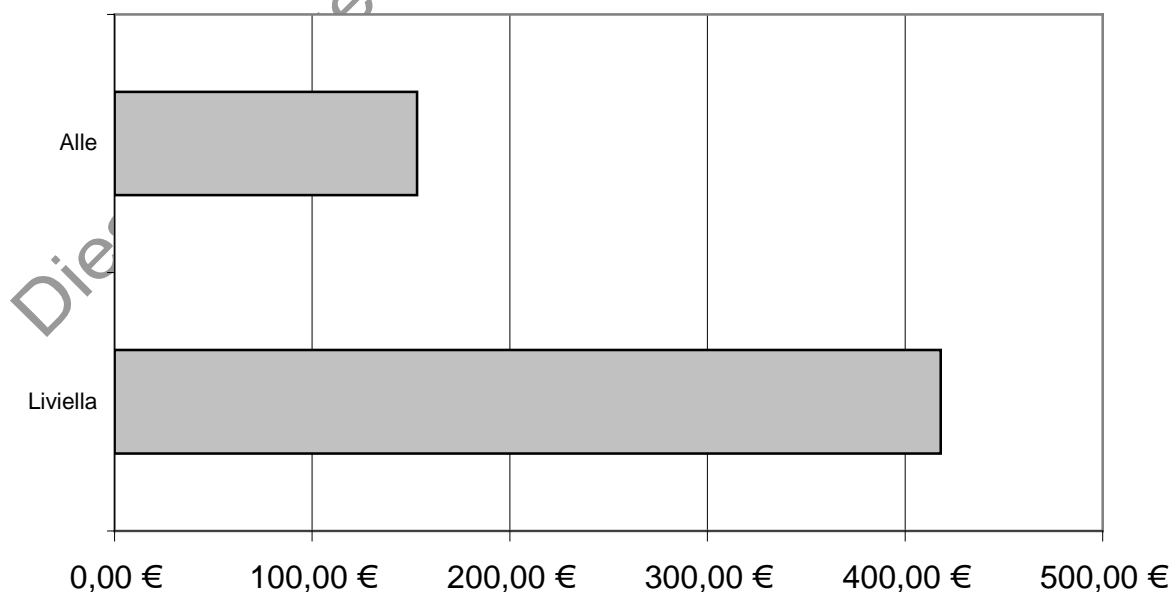
Die klinische Bedeutung der Senkung des HDL-Cholesterin-Spiegels ist derzeit unklar. Es bleibt im Gegenteil abzuklären, ob die HDL-Senkung durch Tibolon eine kardiovaskuläre Schutzfunktion möglicherweise sogar verschlechtert.

Besondere pharmakotherapeutische Vorteile von Tibolon gegenüber der Gabe einer „klassischen“ Oestrogen-Gestagen-Kombination bei der Behandlung klimakterischer Beschwerden als Folge des natürlichen oder therapeutischen Eintritts der Menopause werden nicht gesehen. Tibolon ist beim gegenwärtigen Kenntnisstand auch unter dem Aspekt eines zwei- bis dreifach höheren Monatspreises nur bei nachgewiesener Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie unter wirtschaftlichen Aspekten vertretbar.

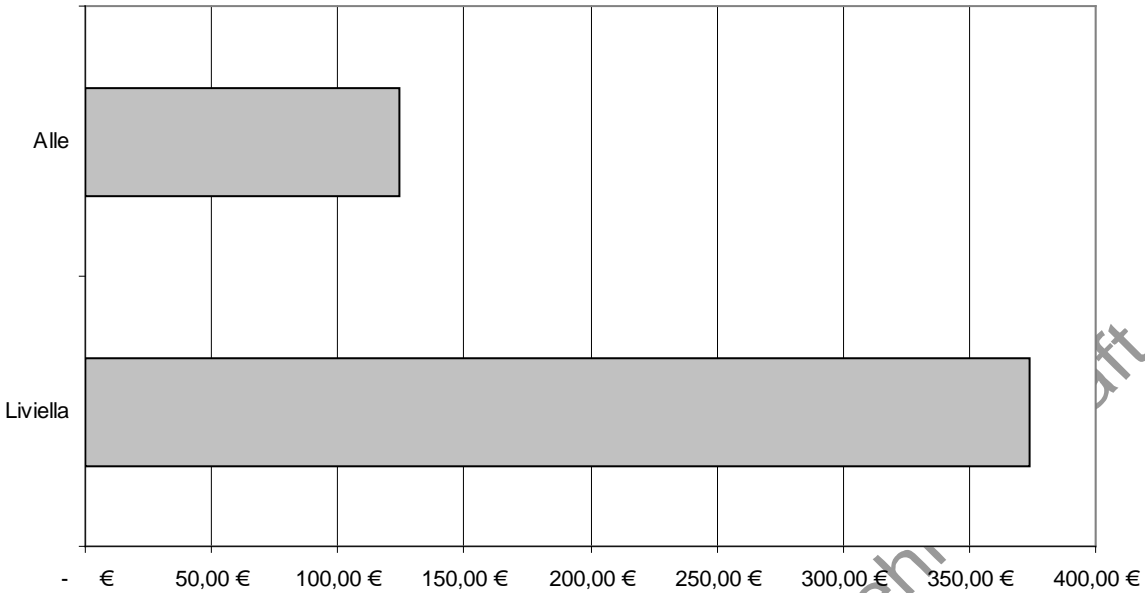
#### **Kosten**

Liviella® 1 x 28 (N1) kostet 32,10 €, 3 x 28 (N3) 86,25 €\*. Die Jahrestherapiekosten von Liviella® sind im Vergleich zur Standardtherapie mit Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten um das Dreifache erhöht.

Preisvergleich für N1



Preisvergleich für N3



\* preiswerte Importarzneimittel vorhanden

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr aktuell.

## Zanamivir

(z. B. Relenza®)

Beschluss vom: 16.02.2000

In Kraft getreten am: 31.05.2000

BAnz. 2000, S. 10 094/ 10 095

### ☒ 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 (Euro)
Relenza® (nur Behandlung)	5 x 4 Einzeldosen	29,75