

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

Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR

Acamprosot .....	3
Alpha-1-Proteinaseinhibitor .....	4
Atypische Neuroleptika .....	5
Azathioprin.....	11
Becaplermin.....	14
Botulinumtoxin A und B .....	17
Celecoxib .....	23
Clopidogrel - Aufhebung .....	27
Epoetin .....	30
Etanercept .....	33
Glatirameracetat .....	35
Imiglucerase .....	39
Infliximab bei Rheumatoider Arthritis .....	43
Infliximab bei Morbus Crohn .....	46
Interferon-alfa .....	49
Interferon beta-1a .....	50
Interferon beta-1b .....	53
Lamivudin .....	54
Leflunomid .....	57
Oseltamivir.....	60
Palivizumab .....	65

Raloxifen.....	68
Riluzol.....	70
Repaglinid.....	71
Rofecoxib (außer Kraft) .....	73
Somatropin .....	74
Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger .....	75
Verordnung von Methadon .....	76
Verordnung von Levomethadon .....	76
Verordnung von Buprenorphin.....	77
Tacrin .....	79
Thiazolidindione („Glitazone“).....	80
Tibolon .....	83
Trastuzumab .....	87
Zanamivir.....	90

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

## **Acamprosat** (Aotal®)

Beschluss vom: 23.02.1996  
In Kraft getreten am: 24.04.1996  
BAnz. 1996, S. 4 802

Ein neuer Wirkstoff zur Aufrechterhaltung der Abstinenz bei Alkoholismus

Nachdem in der Laienpresse über das Präparat Aotal® mit dem Wirkstoff Acamprosat berichtet wurde, es "helfe Alkoholikern aus dem Suff", mehren sich die Anfragen zur Verordnungsfähigkeit dieses Arzneimittels auch in Deutschland.

Durch chronischen Alkoholkonsum kommt es zu einer Up-Regulation der Rezeptoren für das aktivierende Glutamat und gleichzeitig zu einem relativen Mangel an erregungsdämpfender Gamma-Aminobuttersäure (GABA).

Acamprosat (Calcium-bis-acetyl-homotaurinat) soll das bei Alkoholkranken gestörte Gleichgewicht zwischen dem exzitatorischen und dem inhibitorischen System wiederherstellen.

Nach der französischen Zulassung darf Aotal® ausschließlich als medikamentöse Ergänzung einer psychosozialen Abstinenzbehandlung des Alkoholismus nach erfolgreicher Entgiftung eingesetzt werden.

In Deutschland wurde Acamprosat zwischenzeitlich zugelassen und wird voraussichtlich ab März 1996 unter dem Handelsnamen Campral vertrieben. Bis dahin ist auf Vorlage einer ärztlichen Verordnung der Einzelimport nach § 73 Abs. 3 AMG möglich.

Zur Vermeidung eines nicht sachgerechten Einsatzes muß auf die bestimmungsgemäße Anwendung von Acamprosat ausschließlich als Zusatztherapeutikum im Rahmen einer psychosozial betreuten Abstinenzbehandlung hingewiesen werden. Für eventuelle Zwischenfälle bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung haftet der behandelnde Arzt, die Haftung des Herstellers nach dem Arzneimittelgesetz entfällt. Im Übrigen liegen z. Zt. noch keinerlei klinische Erfahrungen zur Anwendung von Acamprosat ohne vorherige Entgiftungsbehandlung vor.

## **Alpha-1-Proteinaseinhibitor (Prolastin HS®)**

Beschluss vom: 23.02.1996  
In Kraft getreten am: 24.04.1996  
BAnz. 1996, S. 4 802

Seit Februar 1989 steht für die Behandlung des progredienten Lungenemphysems aufgrund von Alpha-1-Proteinaseinhibitor-Mangel das Präparat Prolastin HS® zur Verfügung. Bei der Erkrankung handelt es sich um einen genetischen Defekt, der über ein rezessiv autosomales Gen vererbt wird. Die Phänotypen PIZZ, PIZ(Null), PI(Null, Null) und PISZ führen zu einer Serumkonzentration an Alpha-1-Proteinaseinhibitor von unter 80 mg/dl, (radiale Immundiffusion) oder unter 50 mg/dl (Nephelometrie) die als Schwellenwert für eine Erkrankung angesehen wird.

Die Manifestation der Erkrankung (Inzidenz ca. 0,03 Prozent der Bevölkerung) zwischen dem dreißigsten und vierzigsten Lebensjahr zeigt sich als ein in den unteren Lungenfeldern ausgeprägtes panazinäres Emphysem. Frühes Manifestationsalter und der bevorzugte Befall der unteren Lungenpartien grenzen diese Erkrankung von anderen Emphysemformen ab.

Die Zulassung des Präparates bezieht sich nicht auf die Behandlung eines Emphysems ohne nachgewiesenen Alpha-1-Proteinaseinhibitor-Mangels und auch nicht auf die Behandlung des asymptotischen Alpha-1-Proteinaseinhibitor-Mangels. Die lebenslange Substitutionsbehandlung beginnt erst mit der Manifestation eines Emphysems ( $FEV_1 < 65\%$  Soll oder  $\Delta FEV_1$  - Abfall pro Jahr  $> 200$  ml). Eine Substitution mit einer wöchentlichen Dosis von 60 mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht, als Kurzinfusion gegeben, scheint auszureichen, um den Alpha-1-Proteinaseinhibitor-Spiegel im Serum ständig über 80 mg/dl (radiale Immundiffusion) zu halten. Dieser Wert gilt als Mindestwert zum Schutz gegen eine weitere Verschlechterung des Krankheitsbilds.

Der Einsatz von Prolastin HS® zur vorbeugenden Behandlung asymptotischer Patienten, die lediglich an einer Verminderung der Serumkonzentration an Alpha-1-Proteinaseinhibitor leiden, ist nicht Inhalt der zugelassenen Indikationen. Bei Einsatz des Medikaments in einem solchen Fall sind Behandlungsrisiken nicht durch die Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Herstellers abgedeckt.

## 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 Leponex<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, Leponex<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-/ fremdaggressivem oder behandlungsbedürftigem störenden Verhalten bei Intelligenzminderung 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 Neurosensystemen 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 D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-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 Negativ-Symptomatik 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 Zuclopenthixol 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 Nierenerkrankungen, 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 breitgefächelter 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, wahnhafte 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 Purinanalogen, welches im Organismus zu 6-Mercaptopurin (6-MP) und Methylnitroimidazol verstoffwechselt wird. Beide Metaboliten sollen immun-suppressiv 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. 3jähriger 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 im 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<sub>2</sub> > 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 verbindlich.



## 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, hemifazialer 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 Indika-

tionsstellung 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 €
<b>Indikation Zervikale Dystonie</b>				
Botox® (Clostr. bot. Toxin Typ A)	Pharm-Allergan	152 E	2 x 1 (100 E) (kleinste Packungs- größe)	665,36
Dysport® (Clostr. bot. Toxin Typ A)	Ipsen Pharma	477 E	1 x 1 (500 E) (kleinste Packungs- größe)	416,82
Neurobloc® (Clostr. bot. Toxin Typ B)	Elan Pharma	10.000 E	1 x 2 ml Inj.- Lösg. (10.000 E)	376,20
<b>Indikation Hyperhidrosis axillaris</b>				
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  $\frac{3}{4}$  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 Parallelgruppenvergleiche, 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 Placeboinjektionen 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 placebokontrollierte 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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## **Celecoxib** (z.B. Celebrex®)

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 Polyarthrit (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 Ul-

kuskomplifikationen (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 Ulkuskomplifikationen 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 Ulcuskomplifikationen 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 EMA 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).

Gastroskopiестudien 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, abdominelle 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 Neben-

wirkungsprofils 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. Ibuprofen, 3x800mg, 100 Tabl. Rofecoxib** 12,5/25mg, 90 Tabl.	0,30€ bis 0,42€* 0,76€ bis 0,90€ 1,76€	
Celecoxib, 100 Tabl. - Osteoarthritis 1 x täglich - Osteoarthritis 2 x täglich - rheumatoide Arthritis	(1x200mg) 1,49€ (2x100mg) 1,60€ (2x100 bis 2x200mg) 1,60€ bis 2,97€	
*(Festbetragsgrenze)Stand 01.10.2002		

Diese Anlagen-Version ist nicht n...

## **Clopidogrel - Aufhebung**

(Plavix<sup>®</sup>, Iscover<sup>®</sup>)

Beschluss vom: 15.02.2005

Das Landessozialgericht Nordrhein-Westfalen hat durch ein Urteil vom 19.01.2005, Az.: L 11 KA 103/03 den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Juni 2004 – Therapiehinweis zu Clopidogrel in der Anlage 4 nach Nummer 14 der Arzneimittel-Richtlinien – aufgehoben.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat gegen das Urteil Revision beim Bundessozialgericht eingelegt. Aufgrund des Urteils ist der Therapiehinweis zu Clopidogrel bis zum Ende des Revisionsverfahrens nicht anzuwenden.

## **Clopidogrel (aufgehoben)**

(z. B. Plavix<sup>®</sup>, Iscover<sup>®</sup>)

Beschluss vom: 15.06.2004

In Kraft getreten am: 26.09.2004

BAnz. 2004, Nr. 182 vom 25.09.2004, S. 21 085

### **☒ Indikation**

Clopidogrel ist indiziert für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:

1. Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischen Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK)
2. Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-wave-Myokardinfarkt) in Kombination mit Acetylsalicylsäure.

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

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

Indikation Sekundärprophylaxe bei manifester Atherosklerose: Da die Wirksamkeitsunterschiede von Clopidogrel und ASS klinisch nicht relevant sind sowie aufgrund der hohen Kosten (s .u.) sollte die Indikationsstellung für Clopidogrel nur erfolgen, wenn ASS nicht verabreicht werden kann. Wie in aktuellen evidenzbasierten Leitlinien empfohlen, sollte nach wie vor ASS zur prophylaktischen Behandlung von Zuständen nach einem Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall im Sinn der Verhinderung eines Zweitereignisses verwendet werden. Ausgenommen davon wären durch ASS ausgelöste Unverträglichkeitsreaktionen einschließlich Allergien oder Asthma bronchiale. Das Umsetzen von ASS auf Clopidogrel aufgrund eines vaskulären Ereignisses („Versagertherapie“) ist hingegen nicht durch Studiendaten begründbar. Nicht ausreichend untersucht und unwirtschaftlich, zudem auch nicht zugelassen, ist der kombinierte Einsatz von Clopidogrel und ASS bei Patienten mit transitorischer cerebraler Ischämie (TIA).

Beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung führt eine Kombination von Clopidogrel und ASS zwar in einer Studie zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes, insbesondere bedingt durch die nicht-tödlichen Q-Zacken-

Myokardinfarkte. Eine Senkung des Endpunktes Gesamtmortalität ist jedoch nicht belegt. Zudem nimmt die Rate an Blutungen, auch von schweren und lebensbedrohlichen, unter der Kombination in relevantem Maße zu. Ob sich langfristig ein positives Nutzen/Risikoverhältnis für die Kombination ergibt, ist wegen evtl. vermehrt auftretender Blutungen sehr fraglich.

#### ☒ **Kosten<sup>1</sup>**

Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) ist in Form von N3-Packungen mit 100 Tabletten à 75 mg zu einem Preis von 196,29 € im Handel. Im Vergleich dazu kostet die jährliche Behandlung mit ASS bei Verordnung von N3-Packungen im günstigsten Fall zwischen 8,60 € (100 mg/Tag) und 17,50 € (300 mg/Tag).

#### ☒ **Wirkungen**

Clopidogrel hemmt irreversibel die Thrombozytenaggregation durch selektive Bindung an den mit der Adenylatcyclase gekoppelten ADP-Rezeptor an der Thrombozytenoberfläche. Dadurch werden die ADP-vermittelte Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptorkomplexes und die Bindung von Fibrinogen an die Thrombozytenoberfläche unterdrückt.

#### ☒ **Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit von Clopidogrel wurde in mehreren Mortalitäts- und Morbiditätsstudien an verschiedenen Kollektiven untersucht.

1. In der CAPRIE-Studie wurden 325 mg/Tag Acetylsalicylsäure (ASS) mit 75 mg/Tag Clopidogrel bei 19 185 Patienten mit ischämischem Schlaganfall, Myokardinfarkt, peripherer arterieller Erkrankung über knapp 2 Jahre verglichen. Der primäre kombinierte Endpunkt (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod durch ein vaskuläres Ereignis) trat unter Clopidogrel in 9,78 % und unter ASS in 10,65 % auf (RRR<sup>2</sup> = 8 %; ARR<sup>3</sup> = 0,87 %, 95 % KI<sup>4</sup> = -1,7 % bis -0,08 %; p = 0,049; NNT<sup>5</sup> = 115 für 2 Jahre, KI = 59 bis 1250). Lediglich profitierte die prädefinierte Subgruppe der Patienten mit peripherer arterieller Erkrankung durch eine signifikante Reduktion der nichttödlichen Myokardinfarkte, während bei anderen Subgruppen der Patienten mit Myokardinfarkt und Schlaganfall keine signifikante Änderung der Endpunkte festzustellen war. Ein Vergleich der Subgruppen war jedoch nicht das primäre Studienziel. Die Gesamtmortalität unterschied sich allerdings in beiden Gruppen nicht signifikant (5,83 % unter Clopidogrel vs. 5,96 % unter ASS). Später veröffentlichte Nachauswertungen sind für den Beleg eines Nutzens in bestimmten Subgruppen nicht hinreichend, da es sich um post-hoc Analysen nicht prädefinierter Subgruppen handelt.

2. 12 562 Patienten mit akutem Koronarsyndrom erhielten in der CURE-Studie randomisiert Clopidogrel (Sättigungsdosis von 300 mg, Erhaltungsdosis von 75 mg/Tag) zusammen mit ASS (75–325 mg/Tag) oder ASS allein (75–325 mg/Tag). Die Behandlungsdauer war mit 3–12 Monaten nicht genau festgelegt. Nach durchschnittlich

<sup>1</sup> Stand: Lauertaxe 1. Mai 2004

<sup>2</sup> RRR: relative Risikoreduktion

<sup>3</sup> ARR: absolute Risikoreduktion

<sup>4</sup> 95% KI: Konfidenzintervall (Maß für die Präzision einer Studie: 95% aller Studien mit identischem Design kämen zu einem Ergebnis innerhalb des Konfidenzintervalls)

<sup>5</sup> NNT: number needed-to-treat (Anzahl der Patienten, die im Studienzeitraum behandelt werden müssen, um ein unerwünschtes Ereignis zu verhindern)

9,4 Monaten trat der primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingte Todesfälle oder nichttödliche Myokardinfarkte oder Schlaganfälle) in der kombiniert behandelten Gruppe um 18 % (RRR) und 2,1% (ARR) signifikant weniger auf (9,3 % vs. 11,4 %). Es ergab sich ein NNT-Wert von 48 Patienten. Diese Reduktion kam in erster Linie durch die geringere Inzidenz von nicht-tödlichen Q-Zacken-Myokardinfarkten (5,2 % vs. 6,7 %). Die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse unterschied sich nicht signifikant (5,1 % vs. 5,5 %). Auch die Gesamtmortalität war nicht signifikant unterschiedlich (5,7 % vs. 6,2 %). Allerdings traten schwere und lebensbedrohliche Blutungen in der kombiniert behandelten Gruppe mit 3,75 % vs. 2,7 % bzw. 2,2 % vs. 1,8 % häufiger auf. Das heißt, dass es nach Behandlung von 100 bzw. 250 Patienten bei einem Patienten zu einer schweren bzw. lebensbedrohlichen Blutung kommt. Die CURE-Studie konnte somit nicht beweisen, dass die kombinierte Behandlung mit Clopidogrel und ASS gegenüber ASS-Monotherapie in allen Endpunkten signifikante Überlegenheit ergab. Ein maximaler Nutzen zeichnet sich auch nur innerhalb der ersten drei Monate ab. Bei längerer Therapiedauer ist durch evtl. vermehrte Blutungen eine Änderung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses nicht ausgeschlossen.

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

**Unerwünschte Wirkungen:** In der CAPRIE-Studie betrug die Gesamtinzidenz von Blutungen bei Patienten, die entweder mit Clopidogrel oder ASS behandelt wurden, 9,3 %. Die Häufigkeit schwerer Blutungen betrug in der Clopidogrel-Gruppe 1,4 % und in der ASS-Gruppe 1,6 %. Das Blutungsrisiko steigt bei einer Kombinationsbehandlung mit ASS. Über einige Fälle mit letalem Ausgang wurde berichtet (insbesondere intrakranielle, gastrointestinale und retroperitoneale Blutungen). Gelegentlich (> 0,1 % – < 1,0 %) traten Thrombozytopenien auf. Sehr selten (< 0,01 %, einschließlich Einzelfälle) wurden Neutropenien beobachtet. Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und selten Obstipation traten bei insgesamt 15 % der in der CAPRIE-Studie behandelten Patienten auf gegenüber 17,6 % in der ASS-Gruppe. Bei etwa 6 % der Patienten unter Clopidogrel wurden Hautrötungen und selten Hautausschläge beschrieben (ASS 4,6 %). Selten (> 0,01 % – < 0,1 %) sind Benommenheit, Schwindel und Parästhesien.

In einer Fallserie wurden mehrere Fälle von thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) unter Clopidogrel beschrieben. Die Ereignisse traten zum Teil bereits nach wenigen Tagen, in Einzelfällen aber noch nach fast einem Jahr auf.

**Kontraindikationen:** schwere Leberfunktionsstörungen, akute Blutungen (z.B. bei Magen-Duodenal-Ulzera oder intrakranielle Blutungen). Angesichts fehlender Daten bei Patienten mit akutem Herzinfarkt mit ST-Streckenhebung sollte Clopidogrel innerhalb der ersten Tage nach dem Myokardinfarkt nicht gegeben werden. Beim akuten ischämischen Schlaganfall (weniger als 7 Tage zurückliegend) kann Clopidogrel nicht empfohlen werden, da hierfür keine Daten vorliegen. Vor geplanten operativen Eingriffen sollte Clopidogrel 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

**Begleitbehandlung:** Bei Behandlung mit anderen Antikoagulantien (ASS, Heparin, Hirudin, Kumarine, GPIIb/IIIa-Hemmer), nichtsteroidalen Antirheumatika oder nach einer fibrinolytischen Therapie ist auf eine erhöhte Blutungsgefahr zu achten. Deshalb sollte die Behandlung mit Clopidogrel nur mit Vorsicht erfolgen.“

## **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 Verordnungweise

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) Dosiseinsparungen 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 therapie-refraktären 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 Plazebo 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 Sachverständes 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 Zahlung und Apothekenrabatt).

## **Glatirameracetat**

(Synonyme: Copolymer 1, COP-1, z. B. Copaxone®)

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

### **☒ Indikation**

Glatirameracetat ist seit 1996 in den USA zugelassen, es wurde seitdem verbreitet nach § 73(3) AMG importiert. Im September 2001 wurde es im Rahmen des gegenseitigen Anerkennungsverfahrens der EU in Deutschland zugelassen zur Reduktion der Schubfrequenz bei Patienten, die ohne Hilfe gehfähig sind, mit schubförmig remittierender multipler Sklerose (MS), bei denen wenigstens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen während der letzten zwei Jahre aufgetreten sind. Es ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.

### **☒ Wirkung**

Glatirameracetat (früher: Copolymer 1) ist ein Polypeptid, das Ende der 60er Jahre entwickelt wurde, um die antigenen Eigenschaften von Myelin-Basischem Protein (MBP) zu simulieren. Die Substanz wird synthetisiert durch die Polymerisation der vier wichtigsten Aminosäuren des MBP (L-Alanin, L-Glutaminsäure, L-Lysin und L-Tyrosin).

Der Wirkmechanismus von Glatirameracetat ist bislang noch nicht eindeutig geklärt. Diskutiert wird u.a., dass die Induktion regulatorisch wirkender T-Suppressorzellen eine wichtige Rolle spielen könnte. Der Substanz werden immunmodulierende Eigenschaften zugeschrieben, eine unspezifische immunsuppressive Wirkung besteht nicht.

### **☒ Wirksamkeit**

Ab 1977 wurden zunächst offene Studien mit Copolymer 1 durchgeführt. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen erhielt man Hinweise zur Dosis, Verträglichkeit und zur Wirkung. Seit 1987 wurden 3 kontrollierte Studien publiziert:

50 Patienten mit einer schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose wurden zwei Jahre behandelt, diese ergab in der Verum-Gruppe 0,32 Schübe, in der Placebogruppe 1,35 Schübe (statistisch signifikant).

In einer ebenfalls auf zunächst zwei Jahre angelegten multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Copolymer 1 an 251 Patienten mit schubförmig verlaufender MS untersucht. Der primäre Endpunkt war die Schubfrequenz im Behandlungszeitraum. In der Verum-Gruppe betrug die mittlere Schubrate im Untersuchungszeitraum 1,19, in der Placebogruppe 1,68, der Unterschied war statistisch signifikant. Die Behandlung hatte keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Gehfähigkeit oder die anhaltende Progression des Behinderungsgrades (> 90 Tage). Dies wurde darauf zurückgeführt, dass Patienten in einem relativ frühen Krankheitsstadium eingeschlossen waren. In einem weiteren Schritt wurde die Studie um 1 bis 11 Monate verlängert (im Mittel 5,2 Monate in der Verum- und 5,9 Monate in der Placebo-Gruppe). Die Studienbedin-

gungen der 24-monatigen Primärstudie blieben während dieser Zeit unverändert. Die Schubfrequenz über den gesamten Verlauf der Doppelblind-Studie lag bei 1.34 für die mit Copolymer 1 behandelten Patienten und bei 1.98 für diejenigen, die Placebo erhalten hatten. Am ehesten profitierten in dieser Studie von der Gabe von Copolymer 1 Patienten mit einem niedrigen Behinderungsgrad (EDSS 0-2).

Angeschlossen wurde eine offene Langzeitbeobachtung, die nach 6 Jahren immer noch 152 Patienten umfasste (incl. ehemals Placebo-behandelter Patienten), die durchschnittliche jährliche Schubrate der Gruppe, die stets mit Glatirameracetat behandelt wurde, lag bei 0,42.

Eine weitere 2001 publizierte kontrollierte Studie mit 239 Patienten über 9 Monate hatte als primären Endpunkt die Zahl der kontrastmittelanreichernden Läsionen im Kernspintomogramm bei schubförmigem Verlauf. Es ergab sich eine Reduktion von 29 % (durchschnittlich 36,80 anreichernde Läsionen unter Placebo; 25,96 unter Verum;  $p=0.003$ ).

In einer Placebo-kontrollierten Untersuchung an 106 Patienten mit primär oder sekundär chronisch progredienter Multipler Sklerose fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Progressionsrate zwischen der mit Verum und der mit Placebo behandelten Patientengruppe.

Kontrollierte Untersuchungen, in denen Copolymer 1 mit Betainterferon-Präparaten bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen verglichen wurde, wurden bisher nicht publiziert

Kernspintomographische Untersuchungen zur Reduktion von aktiven Läsionen im Gehirn zeigen im Vergleich zu den Betainterferonen einen verzögerten und im publizierten Beobachtungszeitraum von 9 Monaten weniger deutlichen Effekt. Dies ist möglicherweise mit unterschiedlichen Wirkmechanismen mit u.a. späterem Wirksamkeitseintritt zu erklären ist.

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

*Unerwünschte Wirkungen:* Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle mit Indurationen, Schmerz, Juckreiz und Ausbildung von Erythemen, die von der Mehrheit der mit Glatirameracetat Behandelten berichtet wurden. Häufig waren auch vorübergehende, selbstlimitierte, systemische Post-Injektions-Reaktionen mit Vasodilatation und Spannungsgefühl im Brustraum, Herzklopfen, Angstgefühl und/oder Dyspnoe. Diese Nebenwirkung begann innerhalb von Minuten nach der Injektion und hielt bis zu 30 Minuten an. Hämatologische Veränderungen oder Zeichen einer Lebertoxizität wurden nicht beobachtet.

Depressionen und grippeähnliche Symptome, die unter der Behandlung mit Betainterferonen auftreten können, wurden unter der Behandlung mit Glatirameracetat nicht häufiger beobachtet als unter Placebo. Die Antikörperbildung dürfte für die Behandlung ohne Bedeutung sein.

*Kontraindiziert* ist Glatirameracetat bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Glatirameracetat oder Mannitol sowie in der Schwangerschaft.

## ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Therapie der Wahl bei behandlungsbedürftigen Schüben sind Kortikosteroide. Zur Langzeitbehandlung mit dem Ziel der Rezidiv-Prophylaxe und Verlangsamung der Progression der Erkrankung können bei gefährigten Patienten mit mindestens zwei Schüben in zwei Jahren neben Glatirameracetat die in Deutschland zugelassenen Betainterferone (Interferon  $\beta$ -1a oder Interferon  $\beta$ -1b) eingesetzt werden. Auch die Gabe von Azathioprin bei Multipler Sklerose ist vielfach sinnvoll. Die Zielgruppe hierfür sind Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose, wenn eine immunprophylaktische Therapie angezeigt ist und eine Therapie mit Betainterferon oder Glatirameracetat nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Für i.v.- Immunglobuline liegt eine Zulassung zur Behandlung der MS nicht vor.

Patienten, die mit Glatirameracetat behandelt werden, sollten eine gesicherte, schubförmig verlaufende MS aufweisen, selbständig gefähig und älter als 18 Jahre sein. Die Behandlung sollte von einem Neurologen überwacht und nach spätestens 2 Jahren überprüft werden.

Soweit eine Indikation für eine immunmodulatorische Therapie mit Betainterferonen oder Glatirameracetat besteht, ist derzeit eine Prioritätensetzung aufgrund vergleichender Studien nicht möglich. In dieser Situation stellen individuelle Faktoren wie die Schubrate, der Behinderungsgrad, die Verträglichkeit und die Kosten (Wirtschaftlichkeit) wesentliche Aspekte bei der Produktwahl dar.

Glatirameracetat ist - wie die anderen immunmodulatorischen Substanzen in der Therapie der MS – abzusetzen, wenn kein klinisch relevanter Therapieeffekt anhand z.B. reduzierter Schubzahl und –schwere oder verminderter Krankheitsprogression dokumentiert ist. Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen bei der Überprüfung nach spätestens 2 Jahren können eine unwesentlich veränderte oder gar zunehmende Schubrate oder ein EDSS-Anstieg um 1,0 oder mehr sein.

Glatirameracetat ist nicht indiziert und damit unwirtschaftlich bei

- primär chronisch-progredientem Verlauf,
- sekundärer Progredienz,
- fortgeschrittenen neurologischen Residuen mit Verlust der selbständigen Gefähigkeit,
- nicht dokumentierbarer individueller Wirksamkeit.

Die Kombination von Glatirameracetat mit anderen Immunmodulatoren ist Gegenstand der Forschung.

## ☒ Kosten

Glatirameracetat- Copaxone	20 mg 1x täglich s.c.	14.804,40 € /Jahr
Interferon $\beta$ -1a - Avonex <sup>®</sup>	6 Mio. I.E. 1x pro Woche i.m.	15.210,13 €/Jahr
Interferon $\beta$ -1a – Rebif 22 <sup>®</sup>	6 Mio. I.E. 3x pro Woche s. c.	16.207,23 €/Jahr
Interferon $\beta$ -1a – Rebif 44 <sup>®</sup>	12 Mio. I.E. 3x pro Woche s. c.	21.555,69 €/Jahr
Interferon $\beta$ -1b – Betaferon <sup>®</sup>	8,0 Mio. I.E. jeden 2.Tag s.c.	16.665,90 €/Jahr
Azathioprin - Imurek <sup>®</sup>	2 – 3 mg/kg KG/d p.o.2,5 mg, bei 70 kg KG	1.538 €/Jahr*

\* Anfallende Laborkosten sind hierbei nicht berücksichtigt.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## **Imiglucerase**

(z.B. Cerezyme®) 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 Gendefekträger 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. Erfolgreich behandelbar sind zudem krankheitsbedingte Wachstumsverzögerungen bei Kindern.

## ☒ Wirksamkeit

Die Zulassung des aus menschlicher Plazenta gewonnenen Vorgängerprodukts Alglucerase (Ceredase®) 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 Mängelercheinungen“, 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®) 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 Hochdosis-therapie 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®)

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 (CDAI) 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-Mercaptopurin 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 hinwiesen, 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, Aminosalicylaten, 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



## Interferon-alfa

Beschluss vom: 20.06.1996  
In Kraft getreten am: 05.09.1996  
BAnz. 1996, S. 10 245

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Interferon-alfa sind u.a. zur Behandlung der Haarzell-Leukämie, des Kaposisarkoms, bestimmter Formen des Non-Hodgkin-Lymphoms sowie bei chronisch aktiver Hepatitis-B und C zugelassen. Letzteres gilt insbesondere zur kurzfristigen Verringerung der Krankheitsaktivität bei erwachsenen Patienten mit positivem Virusnachweis (HCV-RNA), histologisch nachweisbarer Aktivität der chronischen Hepatitis und über das doppelte des oberen Normwertes hinausgehende SGPT-Werte.

Eine Therapie kann demzufolge im Einzelfall sinnvoll sein, wobei Ausmaß und Dauer der Therapie nach Möglichkeit in Rücksprache mit entsprechenden Zentren erfolgen sollte, da eine langfristige Besserung klinischer und histologischer Parameter noch nicht abschließend belegt ist.

In diesem Zusammenhang muß auch darauf hingewiesen werden, daß beim Vorliegen einer autoimmun verlaufenden Hepatitis die Behandlung mit Interferon-alfa kontraindiziert ist. Anzeichen dafür können hohe Autoantikörpertiter sowie der Anstieg von Gammaglobulinen und Immunglobulin-G sein. Ggf. ist nach Abbruch der Interferon-Therapie eine immunsuppressive Behandlung z. B. mit Prednisolon und/oder Azathioprin anzuraten.

Für die für eine Therapie mit Interferon-alfa in Frage kommenden Patienten ist in jedem Fall die Verordnung der Präparate auf Verordnungsblättern gemäß Muster 16 vorzunehmen, eine Vorgenehmigung bei der zuständigen Krankenkasse oder dem jeweiligen Medizinischen Dienst der Krankenkasse ist unter diesen Voraussetzungen nicht erforderlich.

Diese Anlagen-Verordnungsblätter sind nicht mehr in Kraft

## Interferon beta-1a

(z.B. Avonex®, Rebif®)

Beschluss vom : 22.02.1999  
In Kraft getreten am : 16.05.1999  
BAnz. 1999, S. 7813

### ☒ Indikation

Interferon beta-1a ist EU-weit zugelassen zur Behandlung gehfähiger Patienten mit schubförmiger remittierender Multipler Sklerose (MS), die durch mindestens zwei wiederkehrende Attacken neurologischer Funktionsstörungen (Schübe) innerhalb der zurückliegenden drei bzw. zwei Jahre (Avonex® bzw. Rebif®) gekennzeichnet war und bei denen zwischen den Schüben keine Anzeichen eines kontinuierlichen Fortschreitens der Erkrankung erkennbar war. Mangels Erfahrung sollte es bei Patienten, die jünger als 16 Jahre alt sind, nicht eingesetzt werden.

### ☒ Wirkungen / Wirksamkeit

Im Zusammenhang mit den Wirkungen von Interferon beta-1a sind möglicherweise nachfolgende Effekte bedeutsam:

- Induktion immunsuppressiv wirkender Zytokine (z. B. Interleukin-10) mit Hemmung entzündlicher Prozesse
- Hemmung der Proliferation von autoreaktiven T-Zellen
- Hemmung der Expression der Major-Histokompatibilitätskomplex-Klasse-II Moleküle
- Hemmung von Metallproteasen mit verminderter Migration von T-Zellen in und durch das ZNS

Die Interferon beta-1a-Effekte werden als antiviral, antiproliferativ und immunregulatorisch charakterisiert, obwohl damit keine eindeutige Klärung der Wirkungen bei Multipler Sklerose gegeben ist.

Nach den Ergebnissen der MSCRG (Multiple Sclerosis Collaborative Research Group)-Studie an 301 Patienten, von denen 172 mit Avonex® (n=87) bzw. Plazebo (n=85) über 104 Wochen behandelt wurden, lag die geschätzte Wahrscheinlichkeit, eine Progression zu erleiden, bei 21,9 % in der Interferon beta-1a-Gruppe (30 µg IFβ<sub>1a</sub> i.m. einmal wöchentlich) und bei 34,9 % in der Kontrollgruppe. Eine **Verzögerung der Behinderungszunahme** wurde anhand der EDSS (Expanded Disability Status Scale) gezeigt. Die **Häufigkeit von Schüben** war in der Verum-Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe: die jährliche Schubrate lag - über 104 Wochen betrachtet - in der Kontrollgruppe bei 0,9 und in der β-Interferon-Gruppe bei 0,61 („per-protocoll-Analyse“). Unter Einbeziehung auch der kürzer als 104 Wochen beobachteten Patienten ergab sich eine jährliche Schubrate von 0,82 in der Kontrollgruppe bzw. 0,67 in der Verumgruppe („intention-to-treat-Analyse“). Keine signifikante zeitliche Differenz zwischen Plazebo- und Verumgruppe zeigte sich hinsichtlich des Zeitpunktes der ersten Exazerbation. Die aktiven Läsionen im Gehirn (nachzuweisen mit Gadolinium) waren in der β-Interferon-Gruppe geringer als in der Kontrollgruppe. Es bestand allerdings nur eine schwache Korrelation zwischen kernspintomographischem Befund und klinischer Symptomatik.

Die Wirksamkeit von Interferon beta-1a kann durch eine 1-2 Jahre nach Behandlungsbeginn einsetzende **Antikörperbildung** gemindert werden (bei ca. 14 bzw. 21 % der behandelten Patienten).

In einer weiteren Studie [PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a, subcutaneously in Multiple Sclerosis)] wurden 560 Patienten über 24 Monate mit Rebif® 6 MIU (22 µg) oder 12 MIU (44 µg) bzw. Placebo (dreimal s.c /Woche) behandelt.

Primäres Zielkriterium war die **Anzahl der Schübe** pro Patient, die gegenüber Placebo signifikant um 29 % (6 MIU IF $\beta_{1a}$ ) bzw. 32 % (12 MIU IF $\beta_{1a}$ ) gesenkt werden konnte. Nach 2 Jahren waren noch 15 %, 26 % und 32 % der Patienten (Placebo, 6 MIU und 12 MIU IF $\beta_{1a}$ ) **schubfrei**. Der **erste Schub** trat im Median nach 4,5 (Placebo), 7,6 und 9,6 Monaten (6 MIU und 12 MIU IF $\beta_{1a}$ ) auf. Eine signifikante, klinisch nicht unbedeutende Verlangsamung der **Krankheitsprogression** konnte mittels des EDSS-Scores nachgewiesen werden, ebenso zeigte sich kernspintomographisch eine signifikante Beeinflussung aktiver Läsionen (Surrogatparameter) nach Gabe von 6 MIU und 12 MIU IF $\beta_{1a}$ . Bei Studienende wiesen - bis dahin offensichtlich ohne Auswirkung auf die Schubfrequenz - 23,8 % bzw. 12,5 % der Behandelten (6 MIU und 12 MIU IF $\beta_{1a}$ ) neutralisierende **Antikörper** auf.

#### ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

*Unerwünschte Wirkungen:* Zu Behandlungsbeginn treten neben lokalen Reaktionen an der Einstichstelle bis hin zu - allerdings seltenen - Nekrosen (Rebif®) gehäuft grippeähnliche Reaktionen (61 %) wie Kopfschmerz, Fieber, Schwäche, Sinusitis, Thorax- und Bauchschmerzen, Infekte des Respirationstraktes, Myalgien etc. auf. Seltener kommt es zu unerwünschten Reaktionen auf das Herz-Kreislauf- und Zentralnerven-System und an der Haut. Laborchemische Parameter (ASAT) werden sehr selten erhöht.

*Kontraindiziert* ist Interferon beta-1a bei bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber natürlichem oder rekombinantem Interferon beta, Humanserumalbumin oder anderen Bestandteilen des jeweils verwendeten Präparates, des weiteren während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit, bei Patienten mit schweren Depressionen (mit oder ohne Suizidgefährdung) sowie bei Patienten mit medikamentös nicht ausreichend beherrschbaren Anfallsleiden. Vorsicht ist u. a. geboten beim Vorliegen schwerer Funktionsstörungen von Leber und Niere sowie schwerer Myelosuppression.

#### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Angesichts der Komplexität dieser häufig schubförmig / progredient verlaufenden schweren Erkrankung sollte die Indikation zur Behandlung vom Neurologen gestellt werden.

Es ist besonders darauf hinzuweisen, daß in den o. g. Studien die Untersuchungen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Avonex® auf Patienten im Alter von 18-55 Jahre (Verum) bzw. von Rebif® auf 18-50-Jährige begrenzt wurden und daß derzeit auch keine Erfahrungen über einen Behandlungszeitraum von 2 Jahren hinaus existieren. Die Effizienz der Behandlung sollte daher spätestens nach zwei Jahren durch

einen Neurologen überprüft und die Weiterbehandlung von dem klinisch objektivierbaren Erfolg (z.B. EDSS-Skala, s. o.) abhängig gemacht werden. Wenn ein Einfluß der Therapie auf Schubfrequenz und Krankheitsprogression nicht erkennbar ist, soll die Behandlung abgebrochen werden.

Für Avonex® wird die intramuskuläre Injektion von 30 µg (entspricht 6 MIU) einmal wöchentlich empfohlen. Höhere Dosen wurden bisher nicht geprüft. - Für Rebif® beträgt die empfohlene wöchentliche Dosis dreimal subkutan 22 µg (6 MIU). Erkenntnisse über eine Erhaltungsdosis im Langzeitverlauf liegen nicht vor.

**☒ Kosten**

**Interferon beta-1a:**

**Avonex®**

4 Amp. à 6 Mio.IE            1.138,84 Euro  
 Kosten / Woche                284,71 Euro  
 (1 x 6 Mio. IE i.m. )  
 Kosten / Jahr                    13.665,97 Euro

**Rebif®**

12 Amp. À 6 Mio. IE    1.246,71 Euro  
 Kosten / Woche                311,68 Euro  
 (3 x 6 Mio. IE s.c.)  
 Kosten / Jahr                    14.960,56 Euro

Lauertaxe Stand 15.01.1999

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

## **Interferon beta-1b** (Betaferon®)

Beschluss vom: 23.02.1996  
In Kraft getreten am: 24.04.1996  
BAnz. 1996, S. 4 802

Seit 30. November 1995 ist das gentechnisch hergestellte Interferon beta-1b der Firma Schering unter dem Präparatnamen Betaferon® durch Zulassungsbescheid der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMEA in allen EU-Staaten verkehrsfähig und seit Januar 1996 auf dem bundesdeutschen Markt eingeführt. Der Bezug dieses Präparates war bis Ende 1995 nur i.R. des Einzelimportes nach § 73.3 AMG aus dem jeweiligen Herkunftsland möglich.

Die Anwendung ist gemäß den Zulassungsunterlagen auf ohne Hilfe gefähige Patienten mit schubweise verlaufender multipler Sklerose, die durch mindestens zwei Schübe mit neurologischer Funktionsstörung und mit nachfolgender vollständiger oder teilweiser Remission während der letzten zwei Jahre charakterisiert ist, beschränkt. Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Betaferon® nicht untersucht, so daß das Präparat in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden sollte.

Nach derzeitigem Stand der Kenntnis gibt es keinen Hinweis, daß die Dauer des einzelnen Schubs und die Symptome zwischen zwei Schüben durch Interferon beta-1b beeinflussbar sind. Darüber hinaus scheint eine Beeinflussung der Progredienz der Erkrankung ebenfalls nicht gegeben zu sein.

Als Nebenwirkungen werden neben erhöhten Leberenzymen, Lymphopenie, Schmerzen an der Injektionsstelle bis hin zu nekrotischen Hautveränderungen, Ermüdbarkeit, Übelkeit, Kopfschmerz, Fieber, Schüttelfrost und ein allgemeines Krankheitsgefühl beschrieben. Besonders hingewiesen sei auf die häufig auftretenden grippeähnlichen Symptome, depressiven Störungen und Suizidneigung. Aufgrund der nicht unerheblichen Nebenwirkungen kann mit einer relativ hohen Therapieabbruchrate gerechnet werden.

Die relativ kurze Anwendungserfahrung mit Betaferon®, die Notwendigkeit der kontinuierlichen Überprüfung der Blutwerte sowie die hohe Rate potentieller Nebenwirkungen erfordern es, daß die Verordnung von Betaferon® nur durch oder in konsiliarischer Zusammenarbeit mit Neurologen oder Nervenärzten erfolgen darf. Insbesondere die lückenlose Dokumentation des weiteren Krankheitsverlaufs unter Therapie mit Betaferon® ist zur Evaluation des Ausmaßes des therapeutischen Nutzens unter Berücksichtigung des Anwendungsrisikos unverzichtbar.

## Lamivudin

(z. B. Zeffix®)

Beschluss vom: 11.12.2000

In Kraft getreten am: 12.05.2001

BAnz. 2001, S. 9297 und 9298

### ☒ Indikation

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

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

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

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

### ☒ Wirkungen

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

### ☒ Wirksamkeit

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Der Nutzen einer gleichzeitigen Behandlung mit Lamivudin und Interferon- $\alpha$  im Vergleich zur Behandlung mit Lamivudin allein ist derzeit nicht geklärt und Gegenstand der klinischen Forschung.

Die Beendigung der Langzeittherapie ist angezeigt

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

## **Kosten**

Die Jahrestherapiekosten von Zeffix® liegen bei ca. 1.789,52 Euro.

Demgegenüber kostet die sechsmonatige Behandlung mit den in Deutschland zugelassenen Alpha-Interferonen zwischen 5.112,92 Euro und 9.714,55 Euro.

Kosten für Zeffix®

Dosierung lt. Fachinformation: 100 mg/d

Zeffix®	100 mg/d	413,47 Euro (84 St.)	1.789,52 Euro/pro J.
---------	----------	----------------------	----------------------

Kosten für Intron A®

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

Intron A® Pen 30 Mio. I.E.	3x pro Woche 5 Mio. für 26 Wochen	5.092,47 Euro
Intron A® Pen 60 Mio. I.E.	3x pro Woche 10 Mio. für 26 Wochen	9.729,88 Euro

Kosten für Roferon A®

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

Roferon A® 4,5 Fertigspritzen	3x pro Woche 4,5 Mio. für 26 Wochen	4.806,14 Euro
Roferon A® 9 Fertigspritzen	3x pro Woche 9 Mio. für 26 Wochen	8.461,88 Euro

Diese Anlage ist nicht mehr in Kraft.



## **Leflunomid** (z. B. Arava<sup>®</sup>)

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

### **☒ Indikation**

Leflunomid (Arava<sup>®</sup>) ist in Deutschland zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (Alter der Patienten > 18 Jahre) seit dem 15. September 1999 im Handel. Es wurde in 3 Wirkstärken (10 mg/20 mg/100 mg) eingeführt.

### **☒ Wirkungen**

Leflunomid ist eine zu den Isoxazolen gehörende "immunmodulierende" Substanz. Es hemmt die Proliferation und Funktion von aktivierten ("Autoimmun"-) Lymphozyten durch Beeinträchtigung der De-novo-Synthese von Pyrimidin resp. Nukleinsäuren. Der Engpass bei der Nukleinsäurensynthese lässt aktivierte Lymphozyten im Ruhestand der G1-Phase des Zellzyklus verharren. Leflunomid hemmt auch zelluläre Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Funktion und damit die intrazelluläre Signalübermittlung. Hierauf ist vermutlich die Hemmung der Leukozytenadhäsion an das Gefäßendothel zurückzuführen.

### **☒ Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit gegenüber Placebo konnte in mehreren randomisierten, doppelblinden Multizenter-Studien der Phase III bestätigt werden. Der Vergleich mit Sulfasalazin erbrachte bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbare Ergebnisse. Im Vergleich zwischen Leflunomid und Methotrexat wurde hinsichtlich der primären Wirksamkeitsparameter kein signifikanter Unterschied beobachtet. Die therapeutische Wirkung ist normalerweise nach 4-6 Wochen zu erwarten. Wirksamkeit und Nebenwirkungen sind dosisabhängig.

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

Unerwünschte Wirkungen:

In klinischen Studien wurden gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Weiter kam es u. a. zu reversiblen Haarausfall, Exanthembildung, Juckreiz, Magen- bzw. Bauchschmerzen und Dyspepsie. Während der Behandlung mit Leflunomid ist es in einigen Fällen zu schweren Leberschäden gekommen, die teilweise tödlich endeten. Daher ist während der Behandlung eine strenge Kontrolle der Leberwerte erforderlich. Leflunomid sollte unter Beachtung der in der Fachinformation angegebenen Vorsichtsmaßnahmen und den Empfehlungen zur Therapiekontrolle angewendet werden. Der aktive Metabolit hat eine Halbwertszeit von 1 bis 4 Wochen. Schwere Nebenwirkungen könnten daher auch nach dem Absetzen der Leflunomidbehandlung noch auftreten. Die gleichzeitige Verabreichung von hepato- oder hämatotoxischen DMARDs (z. B. Methotrexat) ist nicht empfehlenswert. Soll nach der Leflunomidbehandlung auf ein DMARD umgestiegen werden, sollte deshalb vorher ein Auswaschverfahren durchgeführt werden. Darüber hinaus kann die Wirkung von Leflunomid verstärkt werden durch Rifampicin und Ci-

metidin. Aufgrund additiver hepatotoxischer Effekte sollte während der Leflunomid-behandlung auf Alkohol verzichtet werden.

Kontraindiziert ist Leflunomid u. a. bei:

- schweren unkontrollierbaren Infekten
- Leberfunktionsstörungen
- mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz
- Patienten mit schweren Immundefekten
- Patienten mit deutlich eingeschränkter Knochenmarkfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie, die andere Ursachen als die rheumatoide Arthritis haben
- Patienten mit schwerer Hypoproteinämie, z. B. bei nephrotischem Syndrom
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Patienten unter 18 Jahren
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Leflunomid

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

Es hat sich bisher keine eindeutige Überlegenheit gegenüber den auf dem Markt befindlichen Basistherapeutika gezeigt (Sulfasalazin, MTX). Voraussetzung für den Einsatz von Leflunomid ist daher das Versagen der bisherigen wirtschaftlichen Therapien (Sulfasalazin, MTX, orales/parenterales Gold, Hydroxychloroquin und geeignete Kombinationen von Basistherapeutika), zumal nur begrenzte Langzeiterfahrungen mit dem Wirkstoff vorliegen und die Risiken nicht unerheblich sind. Vor diesem Hintergrund ist eine individuelle Kosten-Nutzen-Analyse angezeigt. Die gleichzeitige Kombination von Leflunomid mit anderen Basistherapeutika oder TNF-alpha-Hemmern ist z. Zt. Gegenstand klinischer Forschungen.

#### **☒ Kosten**

Jahreskosten für Leflunomid/Arava® \*

10 mg/d	Arava®	1036,- €
20 mg/d	Arava®	1472,- €

\* auch als preisgünstiges Import-Arzneimittel verfügbar

Dem stehen folgende Jahreskosten für die in Studien als Vergleich herangezogenen Basistherapeutika gegenüber.

### Beispiele für Methotrexat (MTX) mit und ohne Folsäure

Dosierung MTX/ Woche	Arzneimittelname	Kosten für Methotrexat ca.	Dosierung Folsäure/ Woche	Arzneimittelname	Gesamtkosten Methotrexat und Folsäure ca.
7,5 mg	Lantarel®	€ 94,-	5mg	Folsan®	€ 108,-
				Rubiefol®	€ 103,-
	Metex®	€ 90,-		Folsan®	€ 104,-
		Rubiefol®		€ 99,-	
15 mg	Lantarel®	€ 188,-	10mg	Folsan®	€ 216,-
				Rubiefol®	€ 206,-
	Metex®	€ 180,-		Folsan®	€ 208,-
		Rubiefol®		€ 198,-	

### Beispiele für Sulfasalazin

2,0 g/Tag	Sulfasalazin-Heyl®	ca. € 437,-
	Pleon RA®	ca. € 511,-
	Azulfidine RA®	ca. € 551,-

Bearbeitungsstand: 19.02.2002

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## **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 Viruspartikeln 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 Symptombefreiung 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 Symptombefreiung 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 mit  $\geq 37,2^\circ\text{C}$  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  $\leq 30$  ml/Minute notwendig. Bei einer Kreatininclearance  $\leq 10$  ml/Minute beziehungsweise Dialysepflichtigkeit wird die Therapie nicht empfohlen.

Obgleich 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 Neuramidasehemmer 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 Nierenfunktion)	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)
<b>Applikationsweg</b>	oral (Kapseln oder Suspension)	inhalativ	oral (Kapsel oder Sirup)
<b>Wichtige Nebenwirkungen</b>	gastrointestinale Symptome	keine arzneimittelbezogenen - Bron-	ZNS & gastrointestinale Symptome

		chospasmus bei Patienten mit COPD bei der Inhalation	
<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**

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

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



## **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.*

## 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 Gebärmutter-schleimhaut. 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.

## **Riluzol**

(Rilutek®) zur Anwendung bei amyotropher Lateralsklerose (ALS)

Beschluss vom: 12.09.1996

In Kraft getreten am: 14.11.1996

BAnz. 1996, S. 12 015

Der Wirkstoff Riluzol ist seit dem 10. Juni 1996 durch die EMEA für den Bereich der Europäischen Union zugelassen und ab dem 1. Juli 1996 auf dem deutschen Markt verfügbar. Riluzol kann danach zur Verlängerung der Lebenserwartung oder zur Hinauszögerung der Zeit bis zum Einsatz der mechanischen Beatmung bei Patienten mit ALS angewendet werden. Die Möglichkeit einer kausalen Behandlung der ALS durch Riluzol ist durch nichts belegt.

Der Hersteller weist darauf hin, daß aufgrund der geringen Inzidenz und der schweren Diagnostizierbarkeit insbesondere in der Abgrenzung zur Multiplen Sklerose die Indikation für eine Behandlung mit und die Einstellung auf Riluzol ausschließlich durch einen Facharzt erfolgen soll. Die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke schätzt, daß etwa 2.500 Patienten für eine Anwendung von Riluzol in Frage kommen.

Die genaue Krankheitsursache bleibt ebenso wie der Wirkungsmechanismus von Riluzol weiterhin unbekannt. Etwa 1/7 der in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten mußten die Therapie wegen unerwünschter Wirkungen abbrechen. In einer offenen Praxisstudie mit über 900 Patienten erhöhte sich diese Quote auf rund die Hälfte. Die häufigste zu einem Abbruch der Behandlung führende Nebenwirkung war eine Hepatotoxizität.

Diese Anlagen-Version enthält keine Krankheitsursache

## **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



## **Rofecoxib (außer Kraft)**

(Vioxx®)

Beschluss vom: 19.10.2004

In Kraft getreten am: 19.10.2004

BAnz. 2005, Nr. 14, S. 978

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2004 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinien in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. 1993 S. 11 155), zuletzt geändert am 20. Juli 2004 (BAnz. S. 21 086), in Anlage 4 wie folgt zu ändern:

Der Therapiehinweis zu Rofecoxib in der Anlage 4 nach Nummer 14 der Arzneimittel-Richtlinien tritt mit Wirkung vom 19. Oktober 2004 außer Kraft.

*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. Zulassungskriterien 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 rezepturmäßigen 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 Abgabegefäßes 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 enthaltenen 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*	Methaddict 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	0,4 mg	0,63 - 2,52
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		

7,5 mg	1,53	0,33	3,75 mg	0,26	0,22	4,30	bis 1,6 mg	
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		
20 mg	1,56	0,87	10 mg	0,68	0,59	5,03	2 mg	1,18
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	Höchstdosis 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-Versammlung ist nicht mehr in Kraft.

## **Tacrin**

(Cognex®) zur Behandlung der Alzheimer Krankheit

Beschluss vom: 20.06.1996  
In Kraft getreten am: 05.09.1996  
BAnz. 1996, S. 10 245

Der Wirkstoff Tacrin ist nach seiner Zulassung in Deutschland seit 01.09.1995 im Markt verfügbar. Die Zulassung erfolgte für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei Alzheimer Krankheit. Pharmakologisch handelt es sich bei dem Wirkstoff um einen reversiblen Acetylcholinesterase-Hemmstoff mit guter zentraler Wirksamkeit, ähnlich dem Physostigmin, aber längerer Wirkung.

Der Hersteller weist darauf hin, daß eine Behandlung mit Tacrin nur unter Voraussetzung einer Diagnosestellung gemäß anerkannter Richtlinien erfolgen und in Kooperation mit einem Facharzt durchgeführt werden sollte. Dies ist vor dem Hintergrund zu sehen, daß eine sorgfältige Abgrenzung des therapeutisch zugänglichen Patientenkreises von demjenigen erfolgen muß, der an Alzheimer Erkrankungen im Anfangs- bzw. Fortgeschrittenenstadium oder an anderen Demenzen leidet. Für diese Personengruppen besteht eine absolute Kontraindikation zur Behandlung mit Tacrin.

Auffällig ist der hohe Anteil von Nebenwirkungen, der bei einem beträchtlichen Teil der Patienten zum Abbruch der Behandlung im Rahmen der Studien führte und größtenteils auf die hepatotoxische Wirkung zurückzuführen war. Damit verbunden ist die Notwendigkeit einer strikten und engmaschigen Kontrolle der Transaminasen-Werte. Die oben dargestellten Ergebnisse wurden bei ansonsten organisch gesunden Patienten festgestellt, wohingegen bei den typischerweise in der ärztlichen Praxis auftretenden multimorbiden geriatrischen Patienten mit einer nochmals deutlich erhöhten Frequenz und erheblich gravierenderen Problemen bei den genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu rechnen ist.

Vor diesem Hintergrund ist darauf hinzuweisen, daß eine Vorabselektion von Nonrespondern nicht möglich ist und selbst in der Gruppe der Responder zumeist lediglich therapeutische Effekte feststellbar sind, die denen bei der Anwendung lang eingeführter sog. Nootropika wie z.B. Piracetam vergleichbar sind.

Diese Anlagen werden nicht mit in Kraft.

## 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 = Glutamyl-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 gestagene, androgenanabole 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 17 $\beta$ -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 Oste-

oporose-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.

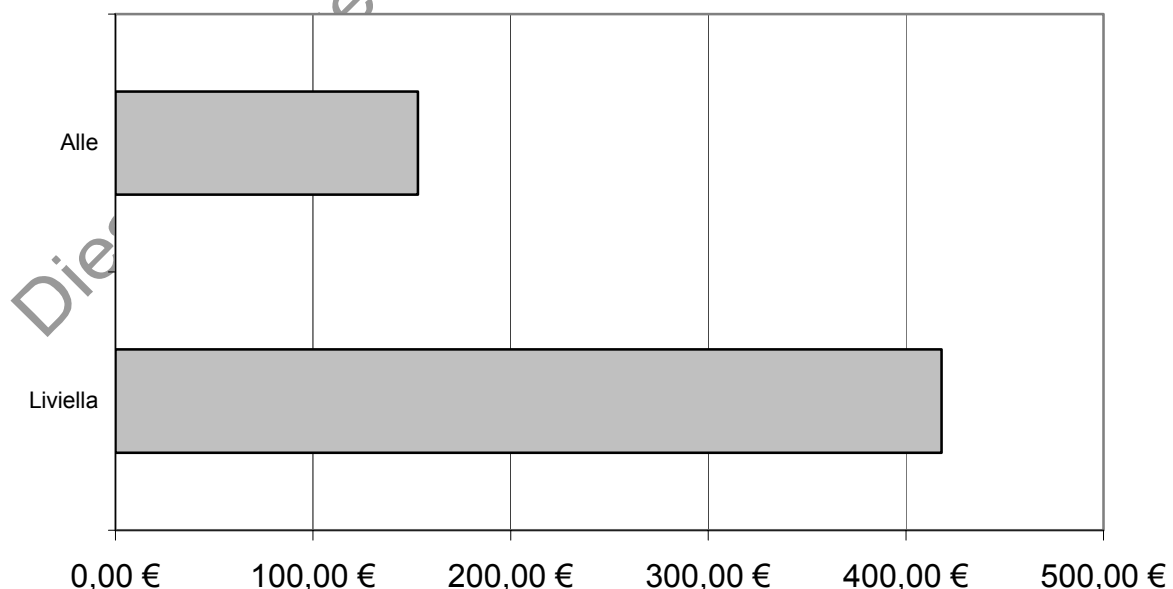
Die klinische Bedeutung der Senkung des HDL-Cholesterin-Spiegels ist derzeit unklar. Es bleibt im Gegenteil abzuklären, ob die HDL-Senkung durch Tibolon eine kardiovaskuläre Schutzfunktion möglicherweise sogar verschlechtert.

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.

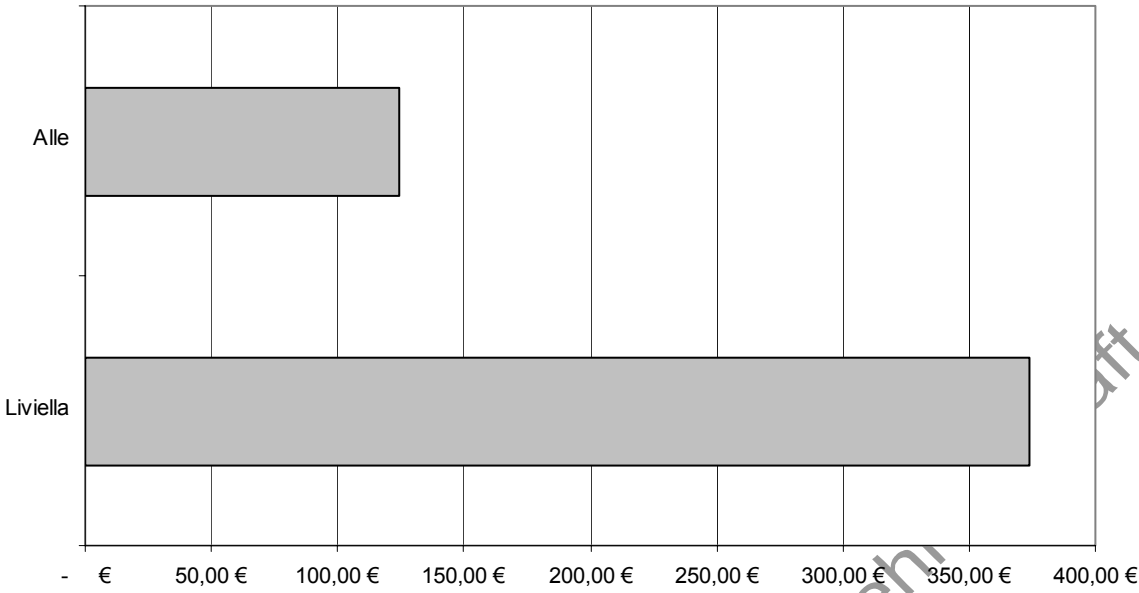
#### **Kosten**

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.

## **Trastuzumab (Herceptin®)**

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

### **☒ Indikation**

Trastuzumab ist in der Europäischen Union seit 28. August 2000 unter dem Handelsnamen Herceptin® zugelassen zur Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, deren Tumoren HER2 überexprimieren.

- Als First-line-Therapie ist Herceptin® für das metastasierende Mammakarzinom in der Kombination mit Paclitaxel (Taxol®) zugelassen für Patientinnen, die für eine Anthrazyklinbehandlung ungeeignet sind.
- Als Monotherapie ist Herceptin® zugelassen zur Behandlung von Patientinnen, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben (Second- oder Third-line-Therapie). Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, außer diese Behandlung ist für die Patientinnen nicht geeignet. Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, außer diese Behandlung ist für die Patientinnen nicht geeignet.

Trastuzumab ist nur bei Patientinnen anzuwenden, deren Tumore bei immunhistochemischer Bestimmung als HER2 3+ eingestuft werden. Grad 3+ ist eine Überexpression, die definiert ist als eine mäßige bis starke vollständige Membranfärbung, die bei > 10% der Tumorzellen zu beobachten ist. Die Testung muss in einem spezialisierten Labor durchgeführt werden, das eine adäquate Validierung der Testmethode sicherstellen kann.

### **☒ Wirkungen**

Trastuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper. Er richtet sich mit hoher Spezifität gegen den transmembranen Glykoprotein-Rezeptor p185-HER2 (Human-epidermal-growth-factor-receptor-2-Protein; HER2-neu) und soll in die Regulation des Zellzyklus eingreifen, wobei der genaue Wirkungsmechanismus auf die Tumorzelle noch nicht vollständig erforscht ist. In der Literatur werden sowohl zytotoxische (zellvernichtende) als auch zytostatische (das Zellwachstum hemmende) Effekte diskutiert.

Die Überexpression des HER2-Rezeptors tritt bei 25 bis 30% aller Patientinnen mit Mammakarzinom auf. Sie geht mit besonders aggressivem Tumorwachstum, einem zum Teil schlechteren Ansprechen auf bestimmte Chemotherapieprotokolle (CMF) und mit einer schlechteren Prognose einher.

### **☒ Wirksamkeit**

Trastuzumab ist grundsätzlich nur wirksam bei Patientinnen mit einer nachgewiesener Überexpression von HER2.

Es wurden zwei klinischen Prüfungen der Phase III mit 469 beziehungsweise 222 Patientinnen durchgeführt, die unter anderem Grundlage der Zulassung sind. Beide Studien sind offene, unverblindete Untersuchungen, was die Möglichkeit, das dadurch Verzerrungen der Ergebnisse induziert wurden, nicht ausschließt. In diesen Phase-III-Studien wurde sowohl die Kombination mit Anthrazyclin als auch die Kombination mit Paclitaxel in der First-line-Therapie randomisiert geprüft. Die Second-line-Behandlung als Monotherapie ist lediglich in einem einarmigen, nicht vergleichenden, offenen Design untersucht.

Bei der First-line-Therapie (Kombination Herceptin/Paclitaxel) treten gegenüber dem üblichen AC-Schema (Anthrazyklin/Cyclophosphamid) keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich Response- und Ein-Jahres-Überlebensraten auf. Geringfügige Unterschiede weisen lediglich „time to progression“ mit 6,7 versus 5,7 Monate und die Dauer des Ansprechens mit 8,3 zu 6,4 Monaten auf. Bei mit Anthrazyklinen in der adjuvanten Situation vorbehandelten Patientinnen ergibt sich ein günstigeres Bild bezüglich der Ansprechraten für die Kombinationsbehandlung, wobei zu berücksichtigen ist, dass sie in dieser Untersuchung für die alleinige Paclitaxeltherapie deutlich unter denen anderer Studien liegt. Die mittleren Überlebensdaten liegen im Median bei 22,1 beziehungsweise 18,4 Monaten, 38 von 92 beziehungsweise 33 von 96 Patientinnen lebten am Ende der Auswertung.

Als Second- beziehungsweise Third-line-Therapie ergaben sich Ansprechraten für Herceptin® in dieser nichtkontrollierten Untersuchung von 14% (2% komplette Remissionen und 12% partielle Remissionen). Komplette Remissionen wurden nur bei Patientinnen gesehen, deren Erkrankungen limitiert waren auf die Lymphknoten und die Haut. Die mittlere Response-Dauer betrug 9,1 Monate, die mittlere Zeit bis zur Progression drei Monate und die mittlere Überlebenszeit 12,8 Monate.

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

Gegenanzeige ist eine Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab, Mausproteine oder einen der Hilfsstoffe. Als Kontraindikationen gelten auch schwere Ruhedyspnoe und Patientinnen, die eine unterstützende Sauerstofftherapie benötigen. Trastuzumab und Anthrazykline sollten in Kombination nur im Rahmen klinischer Studien angewendet werden.

Vorsicht ist geboten bei Patientinnen mit symptomatischer Herzinsuffizienz, Hypertonie in der Anamnese oder nachgewiesener koronarer Herzkrankheit. Patientinnen, die für eine Behandlung mit Trastuzumab vorgesehen sind, insbesondere solche mit vorangegangener Behandlung mit Anthrazyklin und Cyclophosphamid, sollten einer Prüfung der Herzfunktion unterzogen werden. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung muss vor der Entscheidung für die Therapie durchgeführt werden. Eine Überwachung ist unter der Behandlung und, da der Antikörper bis zu 18 Wochen (zwischen 15 und 22 Wochen) zirkulieren kann, auch nach der Beendigung der Therapie angezeigt. Anthrazykline sollten bis zu 22 Wochen nach Ende der Antikörpergabe nicht eingesetzt werden.

Bei der Gabe von Trastuzumab und Paclitaxel wurden kardiale Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Vorbehandlung bei bis zu 12% der Patientinnen gesehen. Es sind auch Todesfälle aufgetreten. Primär gefährdete Patientinnen können durch ein sorgfältiges kardiales Screening detektiert werden (z.B. mittels Elektrokardiographie). Die kardialen Nebenwirkungen können grundsätzlich mit einer medikamentösen Standardtherapie behandelt werden (z. B. ACE-Hemmer, Diuretika).



40% aller Patientinnen entwickelten Fieber und Schüttelfrost unter der ersten Anwendung. Diese Symptome können mit entsprechender Prämedikation abgefangen werden. Darüber hinaus sind grippeähnliche Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Rückenschmerzen und Asthenie häufig. Weitere Nebenwirkungen sind Schlafstörungen, Durchfälle, Bauchschmerzen, Husten, Dyspnoe, Rhinitis, Schmerzen im Bereich des Tumors und andere mehr.

Atemnot, Bronchospasmus, Asthma und Hypoxie können als Teil einer Infusionsreaktion auftreten. Diese sind am häufigsten bei der ersten Infusion. Lungeninfiltrate, Pneumonie, Pleuraerguss, Atemnot, akutes Lungenödem und respiratorische Insuffizienz treten selten auf, jedoch werden letale Atemnotsyndrome beschrieben. Infusionssymptome oder pulmonale Symptome können bis zu 6 Stunden nach Beginn der Infusion auftreten. Letale Ausgänge sind innerhalb von Stunden bis zu einer Woche nach der Infusion aufgetreten.

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

Voraussetzung für die Verordnung von Trastuzumab ist der immunhistochemische Nachweis der Überexpression von HER2 des Grades (3+). Für die Verordnung als Monotherapie entsprechend dem Zulassungsstatus (siehe unter „Indikationen“) ist die Therapie am ehesten erfolgversprechend für die Behandlung von Haut- und Lungenmetastasen. Bei alleinigem Vorliegen von Hautmetastasen ist zu prüfen, ob eine chirurgische und/oder strahlentherapeutische Behandlung, auch unter Beachtung der Lebensqualität der Patientin, zweckmäßiger ist.

Für die Kombinationstherapie von Trastuzumab und Paclitaxel als First-line-Therapie liegt eine Indikation nur vor, wenn individuelle Gegebenheiten bei den Patientinnen gegen übliche Standardtherapien sprechen. Dies ist auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass die bisherigen Daten zur Zeit lediglich eine marginale Überlegenheit der teuren Kombinationstherapie zeigen.

Trastuzumab ist zur Zeit ausschließlich für die Indikation metastasiertes Mammakarzinom zugelassen. Klinische Studien für andere Tumorarten und -stadien laufen derzeit. Eine über die Zulassung hinausgehende Verordnung ist nicht gerechtfertigt. Dies gilt auch für nicht von der Zulassung gedeckte Kombinationen mit anderen Zytostatika.

#### **Kosten**

Trastuzumab wird in einer Initialdosis von 4 mg/kg Körpergewicht, an die sich wöchentliche Erhaltungsdosen von 2 mg/kg Körpergewicht anschließen, verabreicht.

Der Preis für 1 Ampulle zu 150 mg beträgt 962,90 €. Bei einer 70 kg schweren Patientin reicht dies für die wöchentliche Erhaltungsdosis, es entstehen im Quartal Kosten von zirka 11.550,00 €. Die Kombination mit Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage) verteuert die Therapie um zirka auf das Doppelte. Üblicherweise erfolgt die Therapie bis zur Progression. (Stand: 19. Februar 2002)

## 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 bis-

her 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 Grippe-schutzimpfung nicht ersetzen.

#### **Kosten der einmaligen Behandlung**

	Packungsgröße	Kosten pro Behandlung (Euro)
Relenza® (nur Behandlung)	5 x 4 Einzeldosen	29,75