IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie

Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung

Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Inhaltsverzeichnis:

Adalimumab	3
Alemtuzumab	12
Aliskiren	28
Botulinumtoxin A und B	33
Cilostazol (z. B. Pletal®, Generika)	38
Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten)	44
Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)	55
Exenatide	63
Imiglucerase	68
Infliximab bei Rheumatoider Arthritis	71
Leflunomid	74
Montelukast	81
Natalizumab	87
Omalizumab (Xolair®) bei Asthma bronchiale	95
Palivizumab	106
Pimecrolimus	110
Prasugrel	115
Tacrolimus	120

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Adalimumab
(Humira®)

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

Bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)

⌦ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) sollen möglichst früh mit Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs = „Basistherapeutika“) behandelt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass hierdurch die Prognose der RA günstig beeinflusst wird und dass dieses Vorgehen entscheidend zum Erhalt der Funktion und zur Verminderung späterer Funktionseinschränkungen beiträgt.
Die Behandlung mit TNF-alpha-Hemmern stellt dabei eine Alternative zur Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis oder Arthritis psoriatica dar, wenn eine Therapie mit allen individuell indizierten DMARDs und deren Kombinationen, mindestens jedoch 2 einschließlich Methotrexat (MTX) - soweit keine Kontraindikationen dafür vorliegen - bis zur individuell angezeigten Höchstdosis (in der Regel 20 bis 25 mg pro Woche, ggf. als Injektion und ggf. Folsäure- bzw. Folinsäurepräparate), erfolglos geblieben ist. Diese müssen lange genug (in der Regel je nach DMARD mindestens jeweils 3 bis 6 Monate) in adäquater Dosis und unter fachlich kompetenter Überwachung eingesetzt worden sein.
Für einen breiten Einsatz von Adalimumab als erstes DMARD bei neu diagnostizierter Rheumatoider Arthritis fehlen derzeit u. a. evaluierte prädiktive Faktoren für den Krankheitsverlauf, die eine ausreichend sichere Auswahl der Patienten mit schwerer progressiver Arthritis in frühen Krankheitsstadien ermöglichen würde. In der Regel ist die Primäranwendung daher bei der derzeitigen Studienlage nicht angezeigt. Bei seltenen individuellen Besonderheiten (Kontraindikationen gegen alle DMARDs oder hohe Krankheitsprogression) kann ein frühzeitiger Einsatz von TNF-alpha-Hemmern angemessen sein.
Bei der Wahl eines TNF-alpha-Hemmers können aus medizinisch-therapeutischer Sicht aufgrund der derzeitigen Studienlage oder evidenzbasierter Leitlinien bei der Indikation Rheumatoide Arthritis keine allgemeinen Prioritäten gesetzt werden.
Bei der Indikation Psoriasis-Arthritis ist der unterschiedliche Zulassungsstatus bzgl. der Hautmanifestation der Psoriasis zu beachten, insbesondere da die Zulassung von Etanercept und Infliximab die Anwendung bei Arthritis psoriatica und bei therapieresistenter mittelschwerer bis schwerer Plaque psoriasis abdeckt. Die voraussichtlichen Therapiekosten für das ausgewählte Präparat stellen damit bei Beginn einer TNF-alpha-Therapie den wesentlichen Gesichtspunkt bei der Produktwahl dar.
Davon kann abgewichen werden, wenn individuelle klinische Faktoren (z.B. Neben- und Wechselwirkungen) bzw. die spezifischen Eigenschaften oder die Anwendungsmodalitäten des Arzneimittels eine nachvollziehbare Kontraindikation darstellen oder die bevorzugte Anwendung im Einzelfall begründen. Auch die Praxisausstattung (z.B. Lagerungsmöglichkeit für Infusionen und Nachüberwachung beim Einsatz von Infliximab) begründet keine unwirtschaftliche Produktwahl.
Ein Ansprechen auf die Therapie ist bereits nach 1 bis 2 Wochen zu erwarten. Soweit auch nach 3 Monaten kein deutliches klinisches Ansprechen (klinische Symptomatik, DAS-Score, Labor) zu verzeichnen ist, ist die Therapie mit Adalimumab abzusetzen.
Eine Dosiserhöhung durch Verkürzung des Intervalls auf wöchentlich 40 mg bei Patienten mit einer Adalimumab-Monotherapie ist in der Regel unwirtschaftlich.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

⌦ Kosten (Stand 15.03.2007)

„Biologika“
Adalimumab:

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

* Kosten für MTX (s. u.) sind noch hinzuzurechnen.
** Patienten, die ausschließlich mit Adalimumab (Monotherapie) behandelt werden und nur unzureichend auf die Therapie ansprechen, könnten von einer Dosiserhöhung auf 40 mg wöchentlich profitieren.

Beispiel Etanercept bei Erwachsenen:

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

Beispiel Infliximab bei der Indikation Rheumatoide Arthritis

Dosierung in Abhängigkeit vom Körper-gewicht	Wirkstoff	Jahrestherapie-kosten / Kosten pro Infusion 3 mg pro kg Körpergewicht	Dosiseskalationsbehandlung**	
			Jahrestherapie-kosten 7,5 mg pro kg Körpergewicht alle 8 Wochen	Jahrestherapie-kosten 3 mg pro kg Körpergewicht alle 4 Wochen
Bis 66 kg KG	Infliximab	13.635,00 €* / 1.704,39 € 2 Durchstech-flaschen pro Infusion	29.484,00 € / 4.212,03 € 5 Durchstech-flaschen pro Infusion	23.861,00 € / 1.704,39 € 2 Durchstech-flaschen pro Infusion
Bis 100 kg KG	Infliximab	20.061,00 €* / 2.507,64 € 3 Durchstech-flaschen pro Infusion	41.415,00 € / 5.916,42 € 7 Durchstech-flaschen pro Infusion bis 93 kg KG	35.107,00 € / 2.507,64 € 3 Durchstech-flaschen pro Infusion
Bis 133 kg KG	Infliximab	27.270,00 €*/ 3.408,78 €	58.968,00 € / 8.424,06 €	47.723,00 € / 3.408,78 €

Diese Version ist nicht mehr in Kraft.

		4 Durchstech-flaschen pro Infusion	10 Durchstech-flaschen pro Infusion	4 Durchstech-flaschen pro Infusion

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

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

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

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

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

Beispiel Anakinra bei Rheumatoider Arthritis[1]

Dosierung	Wirkstoff	Kosten pro Injektion	Jahrestherapiekosten
100 mg / 1 x tgl. s.c.	Anakinra	38,62 €	14.096,00 €*

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

Die E-Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

[1] keine Zulassung für Arthritis psoriatica.

„Klassische Basistherapeutika / DMARDs“
Beispiel MTX:

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

* FB = Festbetrag
Beispiel Sulfasalazin[2]:

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

Beispiel Leflunomid:

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

⌦ Indikation

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper.
Adalimumab ist zugelassen zur Behandlung

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

Die Anwendung erfolgt in der Dosis von 40 mg durch subkutane Selbstinjektion alle 2 Wochen, in der Regel in Kombination mit MTX.
Die Therapie sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (in der Regel von einem internistischen Rheumatologen) eingeleitet und u. a. anhand valider Messinstrumente (z.B. bei Rheumatoider Arthritis; Disease Activity Score [DAS]-Score) überwacht werden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

[2] keine Zulassung für Arthritis psoriatica

⌦ Wirkungen

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

⌦ Wirksamkeit bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit von Adalimumab wurde in mehreren randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien der Phase III untersucht.
In zwei Studien wurde Adalimumab kombiniert mit MTX bei 271 Patienten über 24 Wochen („ARMADA"- Studie) bzw. bei 619 Patienten über 52 Wochen in unterschiedlichen Dosierungen gegenüber MTX und Placebo geprüft. Bei einer – auch in anderen Studien wirksamsten - Dosis von 40 mg jede 2. Woche war laut Fachinformation, nach den Parametern des American College of Rheumatology (ACR: obligatorisch Reduzierung der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke zzgl. 3 von 5 weiteren Kriterien), eine 20-prozentige Verbesserung nach 24 Wochen bei 65% (ARMADA) bzw. 59% (Studie mit 619 Patienten nach 52 Wochen) zu verzeichnen, ein ACR 50-Ansprechen bestand nach 24 Wochen bei 2% (ARMADA) bzw. 42% (619 Patienten nach 52 Wochen), ein ACR 70-Ansprechen (weitgehende Remission der entzündlichen Symptomatik) wurde bei 24% (ARMADA) bzw. 23% (619 Patienten nach 52 Wochen) beobachtet.
Diese Ergebnisse waren jeweils signifikant überlegen gegenüber MTX als Monotherapie ($p < 0,001$). Vergleichbare Ergebnisse lagen auch nach 52 Wochen vor. Zu diesem Zeitpunkt waren auch signifikant weniger Gelenkerosionen und eine statistisch signifikante Differenz beim Behinderungsgrad zu verzeichnen.
In einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie bei 636 Patienten wurde über 24 Wochen die Fortführung der bestehenden Basistherapien (MTX, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze) sowie von niedrigdosiertem Cortison mit einerseits Placebo sowie andererseits Adalimumab (40 mg alle 2 Wochen) verglichen. Im Beobachtungszeitraum lag die ACR-20-Ansprechrate unter der jeweiligen Basistherapie alleine bei 35%, unter Basistherapie plus Adalimumab bei 53%.
In einer weiteren Studie wurden 544 Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit Adalimumab als Monotherapie behandelt. Erlaubt waren stabile Kortisondosen von bis zu 10 mg Prednisolon. Die Ansprechraten waren in dieser Studie bei globaler Betrachtung niedriger als in den Studien, in denen Adalimumab kombiniert mit MTX eingesetzt wurde.
Schließlich wurde in einer Studie über 2 Jahre der Einsatz von Adalimumab, Adalimumab + MTX und MTX bei MTXnaiven-Patienten mit mäßiger bis schwerer Rheumatoider Arthritis untersucht. Diese Studie ergab lt. Fachinformation signifikant höchste ACR-Ansprechraten für die Kombination MTX/Adalimumab, das Ansprechen beider Monotherapien war ähnlich, bei der radiologischen Progression zeigte sich ein signifikanter Vorteil beim Vergleich der Monotherapien für Adalimumab.
Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Psoriasis-Arthritis wurde Adalimumab in 2 placebokontrollierten Studien (313 bzw. 100 Patienten) untersucht. Die Überlegenheit gegenüber Placebo war deutlich, allerdings sprachen etwas weniger Patienten an als bei der Indikation Rheumatoide Arthritis.
Unter der Therapie mit Adalimumab wurde eine höhere Rate von Autoantikörpern wie ANA festgestellt. Substanzspezifische Antikörper gegenüber Adalimumab finden sich gehäuft bei Patienten, die Adalimumab ohne MTX erhielten, eine abschließende klinische Bewertung dieser Beobachtungen ist noch nicht möglich.
Die klinisch relevante Frage, ob der Zusatz von Adalimumab bei unzureichender Wirksamkeit von MTX wirksamer ist als eine Kombination von MTX mit einem zweiten konventionellen DMARD wurde bisher nicht geprüft, ebenso fehlen direkte Vergleiche mit anderen TNF-alpha-Hemmern.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

⌦ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Beim Einsatz von Adalimumab treten als Nebenwirkungen gehäuft Schmerzen und Lokalreaktionen am Injektionsort, Infektionen der oberen Atemwege, sowie Laborwertveränderungen (Abfall der Hämoglobinkonzentration, Hyperlipidämie, Anstieg einzelner Leberenzyme u. a.) und Exantheme auf.
Die klinische Relevanz der vollständig „humanen" Struktur des Antikörpers Adalimumab bezüglich z.B. Antigenität bzw. Antikörperbildung und Wirksamkeit ist derzeit nicht beurteilbar.
Im Zusammenhang mit der Anwendung von Adalimumab werden erhöhte Raten für das Auftreten von Lymphomen und von gravierenden, auch letal endenden Infektionen diskutiert. Ergebnisse einer Metaanalyse zu den TNF-alpha- Antikörpern Infliximab und Adalimumab ergeben, dass ein Risiko für die Entwicklung von malignen Neoplasien zumindest unter hohen Dosierungen vorliegen könnte. In Studien findet sich eine um das 2- bis 6-fache erhöhte Inzidenz von Lymphomen (insbesondere Non-Hodgkin-Lymphomen) unter TNF-Blockern. Bisher ist nicht geklärt, inwieweit dies auf die bei lange bestehender und aktiver RA erhöhte Lymphominzidenz zurückzuführen ist. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann ein mit der Behandlung mit Adalimumab verbundenes mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen oder anderen malignen Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.
Schwerwiegende Infektionen traten bei mit Adalimumab behandelten Patienten gehäuft gegenüber Placebo auf (4.2 vs. 1.9 pro 100 Patientenjahre). Wurden diese standardisiert (altersadjustiert zu erwartenden Häufigkeiten, basierend auf historischen Daten), konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den mit Adalimumab behandelten und den mit Placebo behandelten Patienten nicht nachgewiesen werden. Auch wurden Sepsis und opportunistische Infektionen, teilweise mit tödlichem Ausgang, in Zusammenhang mit der Behandlung mit Adalimumab beschrieben.
Das Auftreten von Tuberkulose (oft disseminiert oder extrapulmonal bei Diagnosestellung) wurde unter Adalimumab-Therapie lt. FDA-Review in den Studien bei 13 Patienten beobachtet. Bei geplanter oder durchgeführter Therapie mit Adalimumab müssen die Patienten, in Hinblick auf Infektionen einschließlich Tuberkulose, vor, während und fünf Monate nach Behandlung mit Adalimumab engmaschig überwacht werden. Vor Beginn der Behandlung mit Adalimumab müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive (latente) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Wird eine aktive Tuberkulose oder eine andere nicht beherrschte Infektion diagnostiziert, darf Adalimumab nicht eingesetzt werden. Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Adalimumab eine geeignete Tuberkulose-Prophylaxe entsprechend nationalen Empfehlungen durchgeführt werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Adalimumab-Therapie besonders sorgfältig abgewogen werden.
Mögliche Zusammenhänge bestehen zwischen Adalimumab und demyelinisierenden Erkrankungen (u. a. Multiple Sklerose) sowie dekompensierter Herzinsuffizienz. Adalimumab sollte daher bei demyelinisierenden Erkrankungen und leichter Herzinsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden. Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz Klasse III (Auftreten von Beschwerden bei geringer Belastung) und Klasse IV (Symptomatik in Ruhe) der New York Heart Association stellt eine Kontraindikation dar.
Allergische Reaktionen wurden unter Adalimumab in den klinischen Studien bei ca. 1 % der Patienten beobachtet. In der klinischen Anwendung traten zudem sehr selten anaphylaktische Reaktionen auf. Über das Auftreten kutaner Vaskulitiden wurde berichtet.
Nebenwirkungen des hämatologischen Systems bis hin zur relevanten Zytopenie wurden im Kontext der Gabe von Adalimumab berichtet, der kausale Zusammenhang ist nicht gesichert.
Die Kombination von Adalimumab mit Anakinra wird nicht empfohlen.
Mit Adalimumab behandelten Frauen im gebärfähigen Alter wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab fortzuführen.
Die Gabe von Adalimumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

Literatur-Update 2006:

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

	Expert Opin Biol Ther. 2005 Mar;5(3):405-17
13.	Hallert E, Husberg M, Skogh T Costs and course of disease and function in early rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up (the Swedish TIRA project) Rheumatology (Oxford). 2006 Mar;45(3):325-31
14.	Hochberg MC, Lebwohl MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel Semin Arthritis Rheum. 2005 Jun;34(6):819-36
15.	Ledingham J, Deighton C British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001) Rheumatology (Oxford). 2005 Feb;44(2):157-63
16.	Machold K Chronische Polyarthritis (Früharthritis) J. Miner Sotffwechs 2005, 12(2), 48-51
17.	Management der frühen rheumatoiden Arthritis Klinische Leitlinie im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie Überarbeitung Juli 2004
18.	Manger B, Michels H, Nüsslein HG, Schneider M, Sieper J und die Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie Neufassung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich-rheumatischen Erkankungen März 2006.http://www.dgrh.de/Uploads/dgrhcontent/m1/k1/doc/Neufassung%20anti-TNF-Ther%20%20030406.pdf
19.	Mease PJ, Antoni CE Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers Ann Rheum Dis. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii78-82
20.	Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial Arthritis Rheum. 2005 Oct;52(10):3279-89
21.	Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I Adalimumab for treating rheumatoid arthritis (Review) The Cochrane Collaboration2006
22.	Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI,Georgiadis AN, Drosos AA Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. Ann Rheum Dis. 2006 Feb;65(2):257-60

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

23.	Roberts LJ, Cleland LG, Thomas R, Proudman SM Early combination disease modifying antirheumatic drug treatment for rheumatoid arthritis Med J Aust. 2006 Feb 6;184(3):122-5
24.	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRH) zum Artikel Bongartz et al.: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies in JAMA Mai 17, 2006, Vol. 295, No 19, 2275-85 http://www.dgrh.de/Uploads/dgrhcontent/m1/k1/doc/Stellungnahme%20zum%20Artikel%20Bongartz%20et%20al_%20JAMA.pdf
25.	Tobin AM, Kirby B TNF alpha inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis BioDrugs. 2005;19(1):47-57
26.	Weaver AL, Lautzenheiser RL, Schiff MH, Gibofsky A, Perruquet JL, Luetkemeyer J, Paulus HE, Xia HA, Leff JA The RADIUS Investigators. Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: results from the RADIUS observational registry Curr Med Res Opin. 2006 Jan;22(1):185-98”

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Alemtuzumab
(z. B. Lemtrada®)

Beschluss vom: 15.09.2016
In Kraft getreten am: 21.12.2016
BAnz AT 20.12.2016 B4

⌦ Indikation

Am 12. September 2013 wurde Alemtuzumab mit dem Handelsnamen Lemtrada® zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Die Anwendung von Alemtuzumab wird nicht empfohlen bei Patientinnen und Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.

⌦ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Einleitung und die Überwachung der Behandlung mit Alemtuzumab sollten durch in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose (MS) erfahrene Neurologinnen und Neurologen oder Nervenärztinnen und Nervenärzte erfolgen. Es sollten zudem Fachpersonal und Geräte zur Verfügung stehen, die geeignet sind, die häufigsten Nebenwirkungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen und Infektionen, rechtzeitig zu erkennen und zu beherrschen.
Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischen Reaktionen sollten verfügbar sein.

Wegen der notwendigen Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten (bis 48 Monate nach der letzten Infusion), ist bei Einleitung der Therapie mit Alemtuzumab die ärztliche Nachbeobachtung durch die die Therapie beginnenden Ärztinnen und Ärzte ggf. in Abstimmung mit den die weitere Nachbehandlung durchführenden Neurologinnen und Neurologen oder Nervenärztinnen und Nervenärzte sicher zu stellen. Die erstmalige Verordnung setzt eine Prognose der aktuell betreuenden und der die weitere Nachbehandlung durchführenden Neurologinnen und Neurologen oder Nervenärztinnen und Nervenärzte voraus, dass die Versicherten hierzu in der Lage und bereit sind.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Vor der Behandlung müssen die Patientinnen und Patienten über

- die Risiken und den Nutzen der Behandlung sowie
- die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Alemtuzumab-Infusion

aufgeklärt werden.

Mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten müssen

- die Packungsbeilage,
- die Patientenkarte und
- der Leitfaden für Patientinnen und Patienten

ausgehändigt werden.

Die intravenösen Infusionen sollen über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden verabreicht werden und eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierter Reaktionen wird während und für weitere 2 Stunden nach Beendigung der Alemtuzumab-Infusion empfohlen.

Direkte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien liegen für Alemtuzumab ausschließlich gegenüber Interferon (IFN) beta-1a vor. In den vergleichenden Phase-III-Studien zeigte sich gegenüber IFN beta-1a eine signifikante Verringerung der Schubrate. Ein Vorteil von Alemtuzumab bezüglich der Verminderung der Progression der Behinderung wurde bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten gezeigt, aber nicht bei therapienaiven Patientinnen und Patienten.
Die Ergebnisse zur Behinderungsprogression sind aber bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten aufgrund der Erhebung von Ausgangswerten nach Randomisierung mit Unsicherheit behaftet.
Im Vergleich zur Therapie mit IFN zeigten sich vermehrt ihrer Art nach schwere, auch zeitverzögert nach der Behandlung auftretende, Nebenwirkungen, woraus sich die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung ergibt.
In der Gesamtbewertung ist die Verringerung der Schubrate abzuwägen gegen die häufigen und teilweise schweren Nebenwirkungen. Wegen dieser schweren, potentiell auch tödlich verlaufenden Nebenwirkungen insbesondere autoimmuner Art, die teilweise auch mit deutlicher zeitlicher Verzögerung nach der Gabe auftreten, ist bei der Abwägung der Therapieoptionen auch der individuelle Verlauf der Erkrankung der Patientinnen und Patienten und eine bereits bestehende Behinderung einzubeziehen. Bei nicht schweren Verläufen ist Alemtuzumab in der Regel nicht die Therapie der Wahl.

Direkte Vergleichsstudien gegenüber anderen zugelassenen Therapiealternativen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Vorteile zu positiven Behandlungseffekten von Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen sind damit nicht belegt.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Dabei ist der Einsatz von Alemtuzumab aufgrund der mit der Anwendung verbundenen Nebenwirkungen – und der Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtungszeit – gegenüber den weiteren zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimitteln kritisch abzuwägen. Darüber hinaus sind im Vergleich zu anderen zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffen bei Anwendung von Alemtuzumab mehr prophylaktische Maßnahmen (Arzneimittel, Impfungen) sowie die Therapie begleitende Laboruntersuchungen erforderlich.
Bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schweren Verläufen der RRMS mit Alemtuzumab sind Risiken für das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen entsprechend zu gewichten und im Vergleich zu Fingolimod und Natalizumab insbesondere auch in der mehrjährig zu gewährleistenden Nachbeobachtungszeit zu beachten. Daher sollte die Entscheidung für Alemtuzumab bei diesen Patientinnen und Patienten individuell sorgfältig abgewogen werden.

Die Anwendung von Alemtuzumab ist gemäß Zulassung auf 2 Behandlungsphasen in 2 Jahren begrenzt. Unklar bleibt dabei, wie Patientinnen und Patienten bei weiterhin aktiver Erkrankung weiterbehandelt werden können.

Der Einsatz von Alemtuzumab entspricht damit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise bei Patientinnen und Patienten mit schweren Verläufen, d. h. insbesondere solchen

- die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid mindestens 2 Schübe innerhalb von 2 Jahren erleiden und deren Behinderung progredient ist, definiert als Zunahme um mindestens 1 EDSS-Punkt bei einem Ausgangswert von ≤ 5,5 und von mindestens 0,5 bei einem Ausgangswert über 5,5, oder
- deren Erkrankung klinisch rasch progredient ist.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

⌦ Kosten

Tabelle 1: Kosten der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimittel

Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	1-Jahres-therapie-kosten	2-Jahres-therapie-kosten
Alemtuzumab	Lemtrada®	1. Jahr: 5 x 12 mg / Jahr 2. Jahr: 3 x 12 mg / Jahr	1. Jahr: 53 268 € 2. Jahr: 31 961 €	85 228 €[3]
Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit RRMS				
IFN beta-1a	Rebif®	3 x 44 µg / Woche	25 102 €	50 204 €
		3 x 22 µg / Woche	20 444 €	40 888 €
	Avonex®	1 x 30 µg / Woche	22 155 €	44 309 €
	Plegridy®	125 µg alle 2 Wochen	22 986 €	45 973 €
IFN beta-1b	Extavia®	250 µg jeden 2. Tag	16 790 €	33 581 €
	Betaferon®	250 µg jeden 2. Tag	19 431 €	38 861 €
Azathioprin		2-3 mg / kg Körpergewicht / Tag	388-573 €	776-1145 €
Dimethyl-fumarat	Tecfidera®	2 x 240 mg / Tag	15 938 €	31 876 €
Glatiramer-acetat	Copaxone®	1 x 20 mg / Tag	18 550 €	37 099 €
		3 x 40 mg / Woche	15 825 €	31 651 €
Teriflunomid	Aubagio®	1 x 14 mg / Tag	14 406 €	28 812 €
Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit RRMS mit (hoch-) aktiver Erkrankung[4]				
Fingolimod	Gilenya®	1 x 0,5 mg / Tag	22 583 €	45 165 €
Natalizumab	Tysabri®	300 mg alle 4 Wochen	27 993 €	55 985 €

Dosierungen in den Auftitrierungsphasen, die von denen der Erhaltungstherapie abweichen, wurden nicht berücksichtigt. Dosisberechnungen erfolgten mit einer Körperoberfläche von 1,89 m^2 und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).
Kostenberechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

Stand Lauer Taxe 01.09.2016

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

[3] Zum aktuellen Zeitpunkt ist unklar, welche Kosten für eine Therapie der RRMS nach zweijähriger Behandlung mit Alemtuzumab entstehen.

[4] Aufgrund seines Anwendungsgebietes kommt Mitoxantron nur für eine kleine Subpopulation der Patientinnen und Patienten mit RRMS in Frage, welche jedoch im Rahmen des Therapiehinweises zu vernachlässigen ist. Mitoxantron wurde deshalb bei Erstellung des Therapiehinweises nicht berücksichtigt.

⌦ Wirkungen

Alemtuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das 21- bis 28-kD-Glykoprotein CD52 auf der Zelloberfläche richtet. Alemtuzumab bindet an CD52, ein Antigen auf der Zelloberfläche, das in hohen Konzentrationen auf T-Lymphozyten (CD3 +) und B-Lymphozyten (CD19 +) und in niedrigen Konzentrationen auf natürlichen Killerzellen, Monozyten und Makrophagen vorkommt. Alemtuzumab wirkt durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytolyse und komplementvermittelte Lyse nach Zelloberflächenbindung an T- und B-Lymphozyten.
Der Mechanismus, durch den Alemtuzumab seine therapeutischen Wirkungen bei MS entfaltet, ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

⌦ Wirksamkeit

Der öffentliche Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde (EPAR) nennt zwei Hauptstudien. Es wurde eine Studie bei nichtvorbehandelten Patientinnen und Patienten (Studie 323 – Cohen) und eine weitere bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Studie 324 – Coles) durchgeführt. Der EDSS-Wert (Expanded Disability Status Scale) lag bei nichtvorbehandelten zwischen 0,0 und 3,0 und bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten zwischen 0,0 und 5,0. In beiden Studien wurde mit IFN beta-1a (Rebif®) 44 µg dreimal pro Woche verglichen. Alemtuzumab wurde in der zugelassenen Dosis von 12 mg und in einem weiteren Arm mit der nicht zugelassenen Dosis von 24 mg verabreicht. Die Randomisierung erfolgte für die zugelassene Dosis jeweils 2:1. Die co-primären Endpunkte waren in beiden Untersuchungen

- Schubrate und
- SAD (Sustained Accumulation of Disability, definiert als mindestens sechs Monate anhaltende Zunahme um mindestens 1 EDSS-Punkt bzw. um 1,5 Punkte, wenn der Ausgangswert 0 Punkte war).

Die Studien erreichten den primären Endpunkt nach einer Beobachtung von 2 Jahren, wenn wenigstens eine der folgenden Bedingungen erreicht wird: Das Maximum der 2 p-Werte ist ≤ 0,05 (nicht erfüllt); das Minimum eines der 2 p-Werte ist ≤ 0,025. Die Patientinnen und Patienten und behandelnden Ärztinnen und Ärzte waren nicht verblindet. Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Tabelle 2: Die Ergebnisse klinischer Endpunkte

	Nichtvorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 323)		**Vorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 324)**	
Klinische Endpunkte	Alemtuzumab 12 mg n=376	IFN beta-1a n=187	Alemtuzumab 12 mg n=426	IFN beta-1a n=202
Jährliche Schubrate (ARR) (95 %-KI)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Inzidenzdichteratio (95 %-KI); Risikosenkung	0,45 (0,32; 0,63); 54,9 (p< 0,0001)		0,51 (0,39; 0,65); 49,4 (p< 0,0001)	
Akkumulation von Behinderung (SAD über 6 Monate bestätigt) (95 %-KI)	8,0 % (5,7; 11,2)	11,1 % (7,3; 16,7)	12,7 % (9,9; 16,3)	21,1 % (15,9; 27,7)
Risikoverhältnis (Hazard Ratio)	0,70 (0,40; 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p=0,0084)	
Schubfreie Patientinnen und Patienten nach 2 Jahren (95 %-KI)	77,6 % (72,9; 81,6) (p< 0,0001)	58,7 % (51,1; 65,5)	65,4 % (60,6; 69,7) (p< 0,0001)	46,7 % (39,5; 53,5)
Veränderung des EDSS ab Baseline nach 2 Jahren Schätzung (95 %-KI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29; -0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p< 0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)

(Werte modifiziert nach Tabelle 3 der Fachinformation)

Die Schubrate war in beiden Studien signifikant niedriger unter Alemtuzumab im Vergleich zu IFN beta-1a. Die Behinderungsprogression ausgedrückt in SAD war unter Alemtuzumab nicht signifikant unterschiedlich bei den therapienaiven Patientinnen und Patienten und signifikant geringer in der Studie mit vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Die Veränderung der EDSS ab Baseline zeigte nach 2 Jahren nur bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten als sekundären Endpunkt eine signifikante Veränderung.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Tabelle 3: Abbrüche der randomisierten Patientinnen und Patienten

	Nichtvorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 323)		**Vorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 324)**	
	SC IFN beta-1a (N=195)	**Alem 12 mg/day (N=386)**	**SC IFN beta-1a (N=231)**	**Alem 12 mg/day (N=436)**
Randomisierte Patientinnen und Patienten	195	386	231	436
Abbruch vor Therapie, n (%)	8 (4,1)	10 (2,6)	29 (12,6)	10 (2,3)
Entscheidung der Prüfärztin / des Prüfarztes	0	0	0	2 (0,5)
Rücknahme durch Patientin / Patient	7 (3,6)	8 (2,1)	27 (11,7)	7 (1,6)
Anderes	1 (0,5)	2 (0,6)	2 (0,8)	1 (0,2)
Behandelte Patientinnen und Patienten, n (%)	187 (95,9)	376 (97,4)	202 (87,4)	435[5]
Vollständige Therapie, n (%)	164 (87,7)	360 (95,7)	158 (78,2)	404 (92,9)
Abbruch der Therapie, n (%)	23 (12,3)	16 (4,3)	44 (21,8)	31 (7,1)
Studie beendet, n (%)	173 (88,7)	367 (95,1)	175 (75,8)	416 (95,4)
Abbruch der Studie, n (%)	22 (11,3)	19 (4,9)	56 (24,2)	20 (4,6)
Adverse Event (AE)	5 (2,6)	1 (0,3)	6 (2,6)	2 (0,5)
Mangelnde Wirksamkeit	2 (1,0)	0	6 (2,6)	0
Entscheidung der Prüfärztin / des Prüfarztes	1 (0,5)	2 (0,5)	3 (1,3)	4 (0,9)
Rücknahme durch Patientin / Patient / Verweigerung weiterer Therapie	12 (6,2)	12 (3,1)	36 (15,6)	11 (2,5)
Tod	0	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Protokollverletzung	0	0	1 (0,4)	0
Lost to follow up	0	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Schwangerschaft	1 (0,5)	0	1 (0,4)	0
Anderes	1 (0,5)	2 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,2)

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

[5] Beinhaltet 426 Patientinnen und Patienten die der Behandlung mit Alemtuzumab 12 mg/d zugeteilt wurden sowie 9 Patienten, die zunächst der Behandlung mit Alemtuzumab 24 mg/d zugeteilt wurden jedoch 12 mg/d erhalten haben.

(Tabelle modifiziert nach Medical Review der FDA Seite 88 Tabelle 38 „Sponsor ISE Table 3-3. Subject disposition. Randomized subjects.“)

Mangel der Studien ist, dass zwar die Endpunkterhebung verblindet erfolgte, jedoch die teilnehmenden Patientinnen und Patienten und die Prüfärztinnen und -ärzte unverblindet waren.
Die vollständigen Studienprotokolle der Hauptstudien sind nicht öffentlich zugänglich.
Im Bericht der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA findet sich, dass die Ausgangswerte (Baseline) wie der EDSS-Status nach der Randomisierung und vor Verabreichung der ersten Dosis der Prüfmedikation erhoben wurden. Das Protokoll erlaubte maximal 14 Tage von der Randomisierung bis zum Beginn der Therapie mit der Prüfmedikation, es sei denn während dieser Phase trat ein Schub auf. Dann gab es 2 Optionen für den Therapiebeginn:

1. 30 Tage nach dem Schub oder
2. wenn die Prüfärztin bzw. der Prüfarzt den Krankheitszustand als stabil einschätzt.

Trat eine Infektion auf, wurden die Behandlung und die Baseline-Testung bis zum Abklingen des Infekts verschoben (FDA Clinical Review, 2013).

Um den Effekt der Erhebung der Ausgangswerte nach Randomisierung auf die Ergebnisse zur Verminderung der Progression der Behinderung zu untersuchen, hat die FDA post hoc eine modifizierte Auswertung vorgenommen. Anders als bei der geplanten Auswertung der Studien werden die Werte zum Zeitpunkt des Screenings verwendet. Dadurch reduziert sich die Anzahl von SAD-Ereignissen in der IFN-Gruppe in Studie 323 (therapienaive Patientinnen und Patienten) um 15 % und in Studie 324 um 12,5 %. Im Gegensatz dazu erhöhen sich die SAD-Ereignisse in der Gruppe der mit Alemtuzumab 12 mg behandelten Patientinnen und Patienten um 13,3 % bei therapienaiven Patientinnen und Patienten (Studie 323) und um 11,1 % bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten. In der Studie bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Studie 324) ist das Ergebnis der modifizierten Auswertung ebenso wie bei therapienaiven Patientinnen und Patienten nicht signifikant (FDA Statistical Review, 2013).
Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse zur Progression der Behinderung bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet; zum einen aufgrund der Erhebung der Ausgangswerte nach Randomisierung – und vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns und damit möglicherweise in Kenntnis der Gruppenzuteilung – und zum anderen aufgrund der durch die modifizierte Auswertung aufgezeigten Unterschiede der ermittelten Anzahl der SAD-Ereignisse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erhebung der Ausgangswerte.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Tabelle 4: Zusammenfassung der SAD-Ereignisse mit modifizierten Kriterien unter Verwendung des EDSS-Wertes zum Zeitpunkt des Screenings

Veränderung der Anzahl der SAD	IFN beta-1a	Alemtuzumab 12 mg
Studie 323 (nichtvorbehandelt)		
N	187	376
N (%) SAD – modifiziert	17 (9,09 %)	34 (9,04 %)
N (%) SAD – Original	20 (10,70 %)	30 (7,98 %)
Differenz	-3 (15,00 %)	4 (13,33 %)
Studie 324 (vorbehandelt)		
N	202	426
N (%) SAD – modifiziert	35 (17,33 %)	60 (14,09 %)
p-Wert Vergleich zu IFN beta-1a		0,201
N (%) SAD – Original	40 (19,80 %)	54 (12,68 %)
p-Wert Vergleich zu IFN beta-1a		0,0084
Differenz	-5 (12,5 %)	6 (11,11 %)

(Tabelle modifiziert aus dem Statistischen Review der FDA, Seite 31 Table 15 Summary of SAD Events under Modified Criteria Using Screening EDSS as Baseline, ohne die Spalte für Alemtuzumab 24 mg.)

Alemtuzumab wurde in direkten Vergleichsstudien ausschließlich gegenüber IFN beta-1a untersucht.
Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Ein Vorteil hinsichtlich positiver Behandlungseffekte ist damit für Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen nicht belegt.

⌦ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die in den Phase III-Studien erhobenen Nebenwirkungen sind in den Publikationen deskriptiv dargestellt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der 2:1-Randomisierung jeweils etwa doppelt so viele Patientinnen und Patienten mit Alemtuzumab wie mit IFN behandelt wurden.
Infektionen, Nausea, Kopfschmerzen, Rash, Urtikaria, Fieber, Fatigue, Schilddrüsenaffektionen waren in beiden Studien häufiger unter Alemtuzumab, wobei auch schwerwiegende Nebenwirkungen in den Kategorien Infektionen, Schilddrüsenaffektionen sowie Störungen des Blut- und lymphatischen Systems häufiger waren. Grippeähnliche Symptome, Reaktionen an der Injektionsstelle, Lebertoxizität – auch schwerwiegende – und Insomnia traten unter IFN häufiger auf. Auf Grundlage der Publikationen ist ein belastbarer statistischer Vergleich der Nebenwirkungen methodisch nicht möglich, so dass Aussagen zu quantitativen Unterschieden hieraus nicht abgeleitet werden können.

Zu den unter Alemtuzumab aufgetretenen schwerwiegenden Nebenwirkungen zählen auch protrahierte Nebenwirkungen autoimmuner Art, die aufgrund eines potenziell

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

zeitverzögerten Auftretens und tödlichen Ausgangs bei der Therapie mit Alemtuzumab eine regelmäßige und über die Behandlung hinausgehende Überwachung der Patientinnen und Patienten erforderlich machen. Insbesondere aufgrund dieser Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau der in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen ein qualitativer Nachteil von Alemtuzumab.

Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Daher kann das Nebenwirkungsprofil von Alemtuzumab nur qualitativ aufgrund der Angaben in der Fachinformation bewertet werden. Dabei zeichnet sich Alemtuzumab gegenüber Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und Teriflunomid durch ausgeprägtere, schwerere, mitunter lebensbedrohliche und zeitverzögert auftretende Nebenwirkungen aus.

Gemäß Fachinformation sind die häufigsten Nebenwirkungen unter Alemtuzumab, die bei ≥ 20 % der Patientinnen und Patienten auftreten, Ausschlag, Kopfschmerz, Fieber und Atemwegsinfektionen.

Zu den weiteren Nebenwirkungen gehören unter anderem

I. Autoimmunität:
    a. Schilddrüsenerkrankungen,
    b. Idiopathische thrombozytopenische Purpura,
    c. Nephropathien,
    d. Zytopenien,
II. Infusionsassoziierte Reaktionen und
III. Infektionen.

Zu Ia) Schilddrüsenerkrankungen
Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen wurden bei schätzungsweisen 36 % der im Rahmen klinischer MS-Studien mit Alemtuzumab 12 mg behandelten Patientinnen und Patienten in den 48 Monaten nach der ersten Exposition mit Alemtuzumab beobachtet. Bei Patientinnen und Patienten mit anamnestischen Schilddrüsenerkrankungen war die Inzidenz von Schilddrüsenereignissen, sowohl in der mit Alemtuzumab behandelten Gruppe, als auch in der mit IFN beta-1a behandelten Gruppe, höher. Patientinnen und Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung sollte Alemtuzumab nur verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.
Zu den beobachteten autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen zählten Hyper- bzw. Hypothyreosen.
Vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten Schilddrüsenfunktionstests, z. B. eine Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH), durchgeführt werden. Nach dieser Zeit sollten

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

entsprechende Tests auf der Grundlage klinischer Befunde, die eine Schilddrüsenfunktionsstörung nahelegen, durchgeführt werden.

Zu Ib) Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
Schwerwiegende Ereignisse von ITP wurden bei etwa 1 % der behandelten Patientinnen und Patienten in kontrollierten klinischen Studien zu MS beobachtet.
Ein Patient mit MS entwickelte vor der Einführung der Auflage monatlicher Blutuntersuchungen eine ITP, die unerkannt blieb. Der Patient starb an einer Hirnblutung.
ITP trat im Allgemeinen 14 bis 36 Monate nach der ersten Exposition auf.
In der Fachinformation wird empfohlen Patientinnen und Patienten daran zu erinnern, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen.
Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollte ein großes Blutbild mit Differentialblutbild erstellt werden. Danach sollten Untersuchungen durchgeführt werden, wenn die klinischen Befunde auf eine ITP hindeuten. Wenn ein Verdacht auf eine ITP besteht, sollte unverzüglich ein großes Blutbild erstellt werden.

Zu Ic) Nephropathien
Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (anti-GBM-Glomerulonephritis), wurden bei 0,3 % der Patientinnen und Patienten in klinischen Studien zu MS beobachtet und traten im Allgemeinen innerhalb von 39 Monaten nach der letzten Verabreichung von Alemtuzumab auf. In klinischen Studien traten 2 Fälle von Goodpasture-Syndrom auf. Beide Fälle waren schwerwiegend, wurden durch die klinische und Laborüberwachung früh erkannt und hatten nach Behandlung einen positiven Ausgang.
Die klinischen Merkmale einer Nephropathie können eine Erhöhung des Kreatinins im Blut, Hämaturie und/oder Proteinurie umfassen. Obwohl dies in klinischen Studien nicht beobachtet wurde, kann eine alveolare Blutung, die sich als Hämoptyse äußert, im Rahmen des Goodpasture-Syndroms auftreten. Da Hämoptysen auch Symptom einer ITP sein können, ist eine entsprechende Differentialdiagnostik erforderlich.
Die Fachinformation empfiehlt Patientinnen und Patienten daran zu erinnern, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen.
Das Goodpasture-Syndrom kann zu Nierenversagen führen, welches bei zu spät einsetzender Behandlung zu Dialysepflicht führt und/oder eine Transplantation erfordert und nicht behandelt lebensbedrohlich verlaufen kann.
Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten die Serum-Kreatinin-Spiegel überwacht werden. Urinuntersuchungen einschließlich Mikroskopie sollten vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden. Bei Beobachtung klinisch signifikanter Veränderungen ausgehend von den Ausgangswerten beim Serum-Kreatinin, bei ungeklärter Hämaturie und/oder Proteinurie sollten unverzüglich weitere

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Untersuchungen im Hinblick auf mögliche Nephropathien veranlasst werden, einschließlich einer sofortigen Überweisung an eine Fachärztin bzw. einen Facharzt.
Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Nephropathien können das Risiko nicht erfolgreicher Behandlungsergebnisse senken. Nach diesem Zeitraum sollten Untersuchungen auf der Grundlage von klinischen Befunden, die eine Nephropathie nahelegen, durchgeführt werden.
Das potentielle Risiko, das mit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Alemtuzumab nach Auftreten von Nephropathien assoziiert ist, ist unbekannt.

zu Id) Zytopenien
Verdachtsfälle autoimmuner Zytopenien, wie etwa Neutropenien, hämolytische Anämien und Panzytopenien, wurden in klinischen MS-Studien selten berichtet.
Wenn das Vorliegen einer Zytopenie bestätigt wird, sollten umgehend entsprechende medizinische Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überweisung an eine Fachärztin bzw. einen Facharzt.

zu II) Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR)
Schwerwiegende Reaktionen traten bei 3 % der Patientinnen und Patienten auf. Hierzu zählten Fälle von Fieber, Urtikaria, Vorhofflimmern, Übelkeit, Beklemmungsgefühl in der Brust und Hypotonie. Die klinischen Merkmale von anaphylaktischen Reaktionen können den klinischen Merkmalen von infusionsassoziierten Reaktionen ähneln, sind aber in der Regel schwerwiegender und potentiell lebensbedrohlich.
Im Gegensatz zu infusionsassoziierten Reaktionen wurde über anaphylaktische Reaktionen selten berichtet.
Es wird empfohlen, die Patientinnen und Patienten vorzubehandeln, um infusionsassoziierte Reaktionen zu lindern. IAR können jedoch bei Patientinnen und Patienten trotz Vorbehandlung auftreten.
Eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierter Reaktionen wird während und für weitere 2 Stunden nach Beendigung der Alemtuzumab-Infusion empfohlen. Falls eine IAR auftritt, muss nach Bedarf eine entsprechende symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Wenn die Infusion nicht gut vertragen wird, kann die Infusionsdauer verlängert werden. Wenn eine schwerwiegende Infusionsreaktion auftritt, sollte der unverzügliche Abbruch der intravenösen Infusion erwogen werden.
Ärztinnen und Ärzte sollten die kardiologische Anamnese der Patientinnen und Patienten kennen, da auch kardiale Symptome wie Tachykardie zu den infusionsassoziierten Reaktionen gehören.
Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer und/oder schwerwiegender Reaktionen sollten verfügbar sein.

Zu III) Infektionen
Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zur MS, die bis zu 2 Jahre lang andauerten, bei 71 % der mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten im

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Vergleich zu 53 % der mit subkutan verabreichtem IFN beta-1a (44 µg, 3-mal wöchentlich) behandelten Patientinnen und Patienten auf und waren überwiegend von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Infektionen, die häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten als bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten auftraten, waren Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, oraler Herpes, Grippe und Bronchitis. Schwerwiegende Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS bei 2,7 % der mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu 1 % der mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten auf.
Schwerwiegende Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus, einschließlich primärer Varizella-Infektion (Windpocken) und Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus (Herpes Zoster), traten in klinischen Studien häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten (0,3 %) als bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten (0 %) auf.
Zervikale Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV), einschließlich Zervixdysplasie, wurden bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen ebenfalls berichtet (2 %). Es wird empfohlen, bei weiblichen Patientinnen jährlich ein HPV-Screening durchzuführen.
Das Auftreten einer Tuberkulose wurde in kontrollierten klinischen Studien bei mit Alemtuzumab und bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten berichtet. Eine aktive und latente Tuberkulose wurden bei 0,3 % der mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten berichtet, meistens in endemischen Regionen. Vor Beginn der Behandlung müssen alle Patientinnen und Patienten sowohl auf aktive als auch inaktive (latente) Tuberkulose gemäß den lokalen Richtlinien untersucht werden.
Bei Patientinnen und Patienten, die mit Alemtuzumab behandelt wurden, wurde das Auftreten einer Listeriose/Listerienmeningitis berichtet, die meist innerhalb eines Monats nach der Alemtuzumab-Infusion auftrat. Um dieses Risiko zu reduzieren, sollten Patientinnen und Patienten, die Alemtuzumab erhalten, die Aufnahme von rohem oder nicht durchgegartem Fleisch, Weichkäse und unpasteurisierten Milchprodukten bis mindestens einen Monat nach der Alemtuzumab-Behandlung vermeiden.
Oberflächliche Pilzinfektionen, insbesondere orale und vaginale Candidosen, traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten (12 %) als bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten (3 %) auf.
Ärztinnen und Ärzte sollten in Erwägung ziehen, den Beginn der Verabreichung von Alemtuzumab bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Infektion zu verschieben, bis die Infektion vollständig kontrolliert ist.

Es liegen keine Daten zu einem möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe von Alemtuzumab und einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV) vor, da Patientinnen und Patienten mit Anzeichen aktiver oder

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

chronischer Infektionen von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Es sollte in Erwägung gezogen werden, Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine HBV- und/oder HCV-Infektion vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab auf das Vorliegen einer solchen Infektion zu untersuchen. Bei der Verschreibung von Alemtuzumab an Patientinnen und Patienten, die als Träger von HBV und/oder HCV identifiziert wurden, ist Vorsicht geboten, da diese Patientinnen und Patienten infolge ihres Status ein erhöhtes Risiko tragen, durch eine potentielle Virusreaktivierung irreversible Leberschäden davonzutragen.

Bösartige Neubildungen
Wie bei anderen immunmodulierenden Therapien ist auch bei Aufnahme einer Alemtuzumab-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit anamnestischen oder noch bestehenden bösartigen Neubildungen Vorsicht geboten. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Alemtuzumab das Risiko für die Entwicklung von bösartigen Schilddrüsenneubildungen erhöht, da eine Schilddrüsen-Autoimmunität selbst ein Risikofaktor für bösartige Schilddrüsenneubildungen sein kann.

Alemtuzumab ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstiger Bestandteile des Arzneimittels sowie bei HIV-Infektion.

Alemtuzumab sollte während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen die potentiellen Risiken für den Fötus überwiegt, da Alemtuzumab die Plazentaschranke überschreiten kann und dadurch ein potentielles Risiko für den Fötus darstellt.

Stillen sollte während einer Behandlungsphase von Alemtuzumab und 4 Monate lang nach der letzten Infusion einer jeden Behandlungsphase unterbrochen werden. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potentiellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für den gestillten Säugling überwiegen.

Die Serumspiegel von Alemtuzumab waren innerhalb von 30 Tagen nach jeder Behandlungsphase niedrig oder nicht nachweisbar. Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und 4 Monate lang nach der letzten Infusion eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da über ein Drittel der Patientinnen und Patienten autoimmune Schilddrüsenerkrankungen entwickeln, ist zu beachten, dass eine Schilddrüsenerkrankung ein spezielles Risiko für schwangere Frauen darstellt. Ohne eine Behandlung der Hypothyreose während der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko eines Spontanaborts und fötaler Auswirkungen, wie etwa geistige Retardierung und Zwergwuchs. Bei Müttern mit Basedow-Krankheit können mütterliche Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper auf einen in

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

der Entwicklung befindlichen Fötus übertragen werden und eine vorübergehende neonatale Basedow-Krankheit zu Folge haben.

Die Patientinnen und Patienten sollten an jedem der ersten 3 Tage einer jeden Behandlungsphase unmittelbar vor der Verabreichung von Alemtuzumab mit Kortikosteroiden vorbehandelt werden. In klinischen Studien wurden die Patientinnen und Patienten an den ersten 3 Tagen einer jeden Behandlungsphase mit Alemtuzumab mit 1.000 mg Methylprednisolon vorbehandelt.

Prophylaxen:

a) Antiherpetika
Eine Prophylaxe mit oralen Antiherpetika sollte bei allen Patientinnen und Patienten durchgeführt werden. Sie sollte am ersten Tag der jeweiligen Behandlungsphase mit Alemtuzumab beginnen und mindestens 1 Monat über den Abschluss der Behandlungsphase hinaus fortgeführt werden. In klinischen Studien wurde den Patientinnen und Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht.

b) Impfstoffe
Es wird empfohlen, dass Patientinnen und Patienten, die Impfungen bzw. Impfserien erhalten sollen, diese mindestens 6 Wochen vor Aufnahme der Behandlung erhalten oder abgeschlossen haben sollen. Die Fähigkeit, nach Behandlung mit Alemtuzumab eine Immunantwort auf einen Impfstoff zu entwickeln, wurde laut Fachinformation bisher nicht untersucht.
Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen nach einer Behandlungsphase mit Alemtuzumab wurde nicht formal in kontrollierten klinischen Studien zu MS untersucht. Virale Lebendimpfstoffe sollten nicht an MS-Patientinnen und -Patienten verabreicht werden, die kürzlich eine Behandlungsphase mit Alemtuzumab erhalten haben.

Varizella-Zoster-Virus-Antikörper-Test/-Impfung
Wie bei allen immunmodulierenden Arzneimitteln sollten Patientinnen und Patienten, die keine Windpocken in der Anamnese aufweisen oder nicht gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) geimpft sind, vor Beginn einer Behandlungsphase mit Alemtuzumab auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Eine VZV-Impfung von antikörpernegativen Patientinnen und Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab in Erwägung gezogen werden. Um die vollständige Wirkung der VZV-Impfung zu ermöglichen, sollte die Behandlung mit Alemtuzumab auf 6 Wochen nach der Impfung verschoben werden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Laboruntersuchungen
Laboruntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen über 48 Monate nach der letzten Behandlung mit Alemtuzumab durchgeführt werden, um die Patientinnen und Patienten hinsichtlich früher Anzeichen einer Autoimmunerkrankung zu überwachen:

- Großes Blutbild mit Differentialblutbild (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Kreatinin-Spiegel im Serum (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Urinanalyse mit Mikroskopie (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- ein Schilddrüsenfunktionstest, wie etwa eine Bestimmung des Thyreotropin-Spiegels (vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate)

Nach diesem Zeitraum sind bei jedem klinischen Befund, der Nephropathien oder Schilddrüsenerkrankungen nahelegt, weitere Untersuchungen erforderlich.

Ergänzender Hinweis: Die Abpackungen von Alemtuzumab in den Arzneimitteln MabCampath® und Lemtrada® sind unterschiedlich. MabCampath® enthält 30 mg/1 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet mit einer Infusionsdauer von 2 Stunden und Lemtrada® enthält 12 mg/1,2 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet. Die Infusionsdauer beträgt mindestens 4 Stunden mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 2 Stunden.
Aus Sicherheitsgründen ist nur ein indikationsgerechter Einsatz der Arzneimittel zu vertreten.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Aliskiren
(Rasilez®)

Beschluss vom: 17. Dezember 2009
In Kraft getreten am: 15. April 2010
BAnz. 2010 Nr. 56; 14. April 2010, S. 1 326

⌦ Zugelassene Anwendungsgebiete

Aliskiren wurde am 22. August 2007 von der European Medicines Agency (EMA) zur Behandlung der essenziellen Hypertonie in den Dosierungen 150 mg und 300 mg zugelassen. Die empfohlene Dosierung liegt bei einmal täglich 150 mg. Bei Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis auf einmal täglich 300 mg erhöht werden. Aliskiren kann alleine oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva angewendet werden. Es soll mit einer leichten Mahlzeit und möglichst immer zu derselben Tageszeit eingenommen werden.

⌦ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Eine generelle Überlegenheit hinsichtlich der Blutdrucksenkung ist für die Monotherapie mit Aliskiren nicht belegt; in den Monotherapiestudien zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren mit demjenigen, der mit anderen Klassen von Antihypertensiva, einschließlich Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer) und Angiotensin-II-Antagonisten (Sartane), beobachtet wurde, vergleichbar war.
Bislang ist nicht nachgewiesen, dass eine Kombinationstherapie mit Aliskiren eine bessere Blutdrucksenkung bewirkt als eine Dosisanpassung etablierter Antihypertensiva oder eine Kombinationstherapie mit diesen.
Die Therapiekosten sind jedoch im Vergleich zu etablierten Antihypertensiva erheblich höher: Die Therapie mit Aliskiren ist ca. sechsmal teurer als eine vergleichbare Therapie mit ACE-Hemmern.
Der Beleg der Wirksamkeit von Aliskiren erfolgte in den Zulassungsstudien vorwiegend für Patienten mit milder bis moderater Hypertonie. Anders als für andere Antihypertensiva ist eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bzw. Mortalität bislang für Aliskiren noch nicht belegt. Dies gilt auch für die Verhinderung von Schäden an Zielorganen. Der Hersteller hat im Rahmen der Zulassung einen Vorschlag für einen Risiko-Management-Plan eingereicht.
Kombinationen von Aliskiren mit anderen Renin-Angiotensin-System-Hemmern sind bei Diabetespatienten mit einem erhöhten Risiko für eine Hyperkaliämie behaftet. Kaliumwerte bedürfen auch der Kontrolle bei einer Anwendung bei Patienten mit Nierenerkrankungen und Herzinsuffizienz. Aliskiren ist zurzeit nicht zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz. Es sollte mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III-IV) angewendet werden.
Die Mehrheit der Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit von Aliskiren hatte eine kurz- bis mittelfristige Behandlungsdauer. Daten aus längerfristig angelegten randomisierten, kontrollierten klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit liegen nur in begrenztem Umfang vor.
Für Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist, könnte Aliskiren eine Therapieoption darstellen. Dabei sind jedoch die folgenden Aspekte zu berücksichtigen:

(1.) Es ist bislang ungeklärt, ob eine Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) am Startpunkt überhaupt einen Vorteil darstellt.
(2.) Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit liegen im Gegensatz zu preiswerteren Therapiealternativen für Aliskiren nicht vor.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

(3.) Die Einnahme soll gemäß Zulassung mit einer leichten Mahlzeit und zur gleichen Tageszeit erfolgen, was eine hohe Kooperation des Patienten erforderlich macht.

⌦ Kosten

Es ergeben sich die folgenden Tages- bzw. Jahrestherapiekosten im Vergleich zu anderen Antihypertensiva (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Therapiekostenvergleich

Wirkstoff	Dosis*	Tagestherapiekosten**	Jahrestherapiekosten**
Renin-Antagonist			
Aliskiren	150 - 300 mg	1,16 - 1,37 €	423 - 500 €
Sartane, z. B.			
Irbesartan	150 - 300 mg	0,93 - 1,12 €	342 - 410 €
Candesartan	8 – 32 mg	0,86 - 1,23 €	313 - 450 €
Valsartan	80 - 320 mg	0,81 - 1,18 €	296 - 431 €
ACE-Hemmer, z. B.			
Lisinopril	5 - 40 mg	0,15 - 0,40 €	54 - 146 €
Enalapril	5 - 40 mg	0,15 - 0,25 €	54 - 91 €
Ramipril	2,5 - 10 mg	0,14 - 0,18 €	51 - 66 €
Beta-Blocker, z.B.			
Atenolol	50 - 100 mg	0,19 - 0,25 €	71 - 93 €
Bisoprolol	5 - 10 mg	0,14 - 0,17 €	53 - 62 €
Metoprolol	50 - 200 mg	0,13 - 0,25 €	49 - 91 €
Ca-Antagonisten, z.B.			
Nitrendipin	20 - 40 mg	0,16 - 0,32 €	59 - 118 €
Amlodipin	5 - 10 mg	0,15 - 0,17 €	55 - 63 €
Diuretika, z. B.			
Hydrochlorothiazid	12,5 - 25 mg	0,15 - 0,16 €	54 - 60 €
Torasemid	2,5 - 5 mg	0,15 - 0,17 €	54 - 63 €
Furosemid	40 mg	0,14 €	53 €
Preisstand (Lauertaxe): 15. März 2010			
* nach Fachinformation			
** errechnet auf Basis des Preises der größten verfügbaren Packung (N3) bzw. Festbetrag			

Diese Angaben/Version ist nicht mehr in Kraft.

⌦ Wirkungen

Aliskiren ist ein oral wirksamer, direkter und selektiver Inhibitor des humanen Renins zur Behandlung der essenziellen Hypertonie. Bei Aliskiren handelt es sich um ein Wirkprinzip, das am Startpunkt des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) eingreift: Dieses spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulation des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens, des Natriumgleichgewichts und der Herz-Kreislauf-Funktion. Durch die Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I, welches das Vorläufermolekül des Vasokonstriktors Angiotensin II ist. Die Reninaktivität im Plasma sinkt ebenso wie die Spiegel von Angiotensin I und II. Dies führt zur Senkung des Blutdrucks.
Die orale Bioverfügbarkeit ist mit 2% bis 3% gering und wird durch fettreiche Nahrung erheblich verringert. Die maximale Konzentration im Blutplasma wird nach 1 bis 3 Stunden erreicht. Die mittlere Halbwertszeit von 40 Stunden ermöglicht die einmal tägliche Gabe.

⌦ Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Aliskiren wurde in einer Reihe von doppelblinden, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien untersucht. Bislang hatte die Mehrheit dieser Studien lediglich eine kurz- bis mittelfristige Behandlungsdauer. Randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit einer Laufzeit von mehr als einem Jahr liegen noch nicht vor.
Der direkte Vergleich mit anderen Antihypertensiva zeigte, dass der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren in der Monotherapie bei Patienten mit milder bis moderater Hypertonie

mit demjenigen von Sartanen, ACE-Hemmern, Betablockern oder Hydrochlorothiazid-Diuretika (HCTZ) vergleichbar ist. Zu den Studienergebnissen siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Monotherapie - Vergleich Aliskiren mit anderen Antihypertensiva: Unterschied der Veränderung der mittleren Blutdruckwerte (diastolisch [msDBP] und systolisch [msSBP]) in mmHg gegenüber Studienbeginn

Phase-III-Studien - Beschreibung:		**Dosierung Aliskiren**	
		150 mg	**300 mg**
Vergleich Aliskiren mit Irbesartan 150 mg, 8 Wochen Behandlungsdauer			
	Veränderung msDBP	-0,4^{ns}	-2,9**
	Veränderung msSBP	1,1^{ns}	-3,3^{ns}
Vergleich Aliskiren mit Ramipril 10 mg, Diabetespatienten, 8 Wochen Behandlungsdauer			
	Veränderung msDBP	-	-0,6^{ns}
	Veränderung msSBP	-	-2,7*
Vergleich Aliskiren mit Lisinopril 10 mg bei Patienten ≥ 65 Jahre, 8 Wochen Behandlungsdauer			
	Veränderung msDBP	-0,8^{ns}	-1,0^{ns}
	Veränderung msSBP	1,5^{ns}	0,4^{ns}
Vergleich Aliskiren mit HCTZ 25 mg, 12-Wochen-Werte (26 Wochen doppelblinde Gesamtbehandlungsdauer)			
	Veränderung msDBP	-	-2,0***
	Veränderung msSBP	-	-2,8***
Vergleich Aliskiren mit Atenolol 100 mg, 12 Wochen Behandlungsdauer			
	Veränderung msDBP		2,4**
	Veränderung msSBP		-0,1^{ns}

Erläuterungen: ^{ns} = nicht signifikant; * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001
Quelle: nach European Public Assessment Report - EPAR (Gradman et al. 2005, Uresin et al. 2007, Verdecchia et al. 2007, Schmieder et al. 2009, Dietz et al. 2008)

In Kombination mit Valsartan führten Aliskiren bzw. Hydrochlorothiazid (HCTZ) bei Patienten mit milder bis moderater Hypertonie zu einer vergleichbaren Blutdruckreduktion. Ebenso wurde kein Unterschied hinsichtlich der Höhe der Blutdrucksenkung zwischen Aliskiren plus HCTZ gegenüber Irbesartan bzw. Amlodipin ebenso jeweils in Kombination mit HCTZ beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Hypertonie (diastolische Blutdruckwerte zwischen > 105 mmHg und < 120 mmHg) wurden unter Aliskiren plus HCTZ im Vergleich zu Lisinopril plus HCTZ die Blutdruckwerte in ähnlichem Ausmaß gesenkt. In zwei etwas längerfristigeren Studien (26-wöchige doppelblinde Behandlungsdauer)6 wurde in den Behandlungsarmen mit Aliskiren eine statistisch signifikant ausgeprägtere Blutdrucksenkung als in den Kontrollgruppen beobachtet. Die klinische Relevanz des Unterschieds ist unklar. Zu den Ergebnissen im Einzelnen siehe Tabelle 3.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

[6] Die EMA fordert in ihren Prinzipien für die klinische Evaluation von neuen Antihypertensiva, länger dauernde Studien (6 Monate oder mehr) durchzuführen, um u.a. die Aufrechterhaltung der Blutdrucksenkung zu zeigen (EMEA. Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs. June 2000).

Tabelle 3: Kombinationstherapie - Vergleich von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva: Unterschied der Veränderung der mittleren Blutdruckwerte (diastolisch [msDBP] und systolisch [msSBP]) in mmHg gegenüber Studienbeginn

Phase-III-Studien - Beschreibung:	msDBP	msSBP
Aliskiren plus Valsartan versus HCTZ plus Valsartan, Patienten mit milder bis moderater Hypertonie, 8 Wochen Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 150 mg, Valsartan 160 mg, HCTZ 12,5 mg)	1,4^{ns}	2,2^{ns}
Aliskiren plus HCTZ gegenüber Lisinopril plus HCTZ, Patienten mit schwerer Hypertonie, 8 Wochen Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 150 mg bzw. 300 mg, Lisinopril 20 mg bis 40 mg, HCTZ 25 mg)	1,6^{ns}	2,3^{ns}
Aliskiren plus HCTZ im Vergleich zu Irbesartan plus HCTZ bzw. Amlodipin plus HCTZ, adipöse Patienten mit milder bis mäßiger Hypertonie, 8-Wochen-Werte (12 Wochen Gesamtbehandlungsdauer), (Dosierungen: Aliskiren 300 mg, Irbesartan 300 mg, HCTZ 25 mg, Amlodipin 10 mg)		
Aliskiren vs. Irbesartan	-0,6^{ns}	-0,4^{ns}
Aliskiren vs. Amlodipin	-1,6^{ns}	-2,2^{ns}
Aliskiren plus Amlodipin versus HCTZ plus Amlodipin, Patienten mit milder bis mäßiger Hypertonie, Werte nach 26 Wochen doppelblinder Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 300 mg, HCTZ 25 mg, Amlodipin 5 mg bzw. 10 mg)	-1,2**	-1,7*
Aliskiren plus HCTZ gegenüber Ramipril plus HCTZ, Patienten mit milder bis mäßiger Hypertonie, 26 Wochen Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 150 mg bzw. 300 mg, Ramipril 5 mg bzw. 10 mg, HCTZ 12,5 mg bzw. 25 mg)	-1,2*	-2,6**

Erläuterungen: ^{ns} = nicht signifikant; * = p<0,05; ** = p<0,01
Quelle: nach European Public Assessment Report – EPAR (Pool et al. 2007, Strasser et al. 2007, Jordan et al. 2007, Schmieder et al. 2009, Andersen et al. 2008)

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in den bislang vorliegenden direkten Vergleichsstudien Aliskiren im Vergleich zu einer Therapie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Sartanen, Calciumantagonisten und Betablockern hinsichtlich der blutdrucksenkenden Wirkung nicht unterlegen ist. Studien zur Senkung der Mortalität und Verhinderung von Folgeschäden fehlen. Nach Angaben der EMA gibt es keine alters- oder geschlechtsabhängigen Unterschiede hinsichtlich der blutdrucksenkenden Wirksamkeit von Aliskiren. Es liegt keine Evidenz vor, Aliskiren einer Therapie mit anderen Klassen von Antihypertensiva vorzuziehen.

⌦ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Aliskiren wurde gemäß des öffentlichen Bewertungsberichtes der EMA in den klinischen Studien insgesamt gut vertragen: Diarrhö war das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis und trat bei Patienten unter Aliskiren-Therapie doppelt so häufig auf wie unter Behandlung mit Placebo (2,4% versus 1,2% der Patienten). In Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurden dosisabhängig epitheliale Schleimhauthyperplasien mit und ohne Erosionen bzw. Ulzerationen beobachtet. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde (U.S. Food and Drug Administration, FDA) hat den Hersteller von Aliskiren verpflichtet, einen möglichen Einfluss von Aliskiren auf die Entstehung von kanzerösen und präkanzerösen Veränderungen des Kolons in einer klinischen Studie nach Zulassung (Phase-IV-Studie) nach mindestens 12 Monaten Behandlungsdauer zu untersuchen (FDA 2007). Publizierte Daten dieser Studie liegen derzeit noch nicht vor.
Husten, die am zweithäufigsten beobachtete Nebenwirkung, trat bei Aliskiren-Patienten deutlich seltener auf als bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden (1,0% im Vergleich zu 3,8% der Patienten). Das Auftreten einer Hyperkaliämie im Rahmen einer

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Aliskiren-Monotherapie war selten. In der Kombination mit ACE-Hemmern oder Valsartan war dies jedoch etwas häufiger zu beobachten. Mit einem erhöhten Hyperkaliämierisiko ist damit bei Patienten zu rechnen, die andere das Renin-Angiotensin-System hemmende Arzneimittel (ACE-Hemmer, Sartane) erhalten. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Diabetespatienten. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III-IV) sollte Aliskiren gemäß Fachinformation nur mit Vorsicht angewendet werden.
Die Anwendung von Aliskiren bei Patienten unter dem 18. Lebensjahr wird nicht empfohlen. Aliskiren ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der sonstigen Bestandteile sowie bei gleichzeitiger Anwendung mit Ciclosporin und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (Chinidin, Verapamil). Ebenso ist die Gabe von Aliskiren bei Schwangeren im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert. Weiterhin ist Aliskiren kontraindiziert bei Patienten, die in der Vergangenheit unter Aliskiren ein Angioödem entwickelt haben bzw. bei denen ein Angioödem neu auftrat. Wie andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System (ACE-Hemmer, Sartane) sollte Aliskiren auch nicht während des ersten Schwangerschaftrimesters und von Frauen, die eine Schwangerschaft planen, angewendet werden.
Insbesondere für die folgenden Patientengruppen liegen keine Daten zur Sicherheit von Aliskiren vor: Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, schwangere oder stillende Patientinnen, Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung, bekannten bzw. bestehenden kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankungen oder sekundärer Hypertonie.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Dysport® (Clostridium botulinum Toxin Typ A):

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

Neurobloc® (Clostridium botulinum Toxin Typ B):

- Behandlung von zervikaler Dystonie (Torticollis)

⌦ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Entscheidend für eine effektive und wirtschaftliche Therapieplanung ist eine qualifizierte Primärdiagnostik einschließlich umfassender Ausschlussdiagnostik. Die Indikationsstellung und Durchführung der Behandlung soll grundsätzlich durch einen in der Anwendung von Botulinumtoxin erfahrenen Facharzt, im Einzelfall in Absprache mit spezialisierten Zentren, erfolgen. Eine Ausbildung in der Injektionstechnik, sehr gute anatomische und arzneimitteltherapeutische Kenntnisse sollten vorausgesetzt werden. Ergebnisse einer konventionellen physiotherapeutischen, medikamentösen oder operativen Behandlungsstrategie müssen sorgfältig abgewogen werden. Bei Dystonieformen mit besonders störenden Fokalsymptomen ist nach sachgerechter Diagnostik in Abhängigkeit der Vorgeschichte und des klinischen Bildes die selektive periphere Denervierung der betroffenen Muskelgruppen durch lokale Injektion von Botulinumtoxin heute in der Regel Methode der ersten Wahl. Eine ausführliche Patientenaufklärung inklusive realistischer Planung der Therapieziele ist notwendig und sollte gut dokumentiert werden.
Bei der Behandlung der Hyperhidrosen ergeben sich erste Hinweise auf eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität unter Botulinumtoxingabe. Studiendesign, -dauer und Datenlage zur Änderung der Lebensqualität lassen einen direkten Vergleich zu den Alternativbehandlungen gegenwärtig nicht zu. Bei der Therapie der axillären Hyperhidrosis ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich, da auch Patienten ohne objektivierbare

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

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·

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

(Preis- und Präparatestand: 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 Reparation der Impulsübertragung.
Schweißbildung wird durch Blockade überaktiver sudomotorischer cholinerger Nervenfasern gehemmt. Auch dieser Effekt ist reversibel.
Die Dosen der verschiedenen Präparate sind nicht äquivalent, so dass bei der Anwendung die Dosis-Empfehlungen des Herstellers unbedingt beachtet werden müssen.
Neutralisierende Antikörper, die die Therapie unwirksam machen, sind nach längerer Behandlungsdauer vor allem bei zervikaler Dystonie bei 3-10 % der Patienten beschrieben.

⌦ Wirksamkeit

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

- Zur Therapie des Blepharospasmus liegen ausschließlich Anwendungsbeobachtungen mit überwiegend kleinen Patientenzahlen vor. Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen (z. B. Anticholinergika), die als unbefriedigend gelten, fehlt. In allen Arbeiten mit Botulinumtoxin wird von einem „guten Ansprechen“ der Therapie berichtet, die Ansprechrate wird mit 62-100 % angegeben. Eine Studie schildert Langzeiterfahrungen an einem Kollektiv von 239 Patienten, die über 11 Jahre beobachtet wurden. Über ¾ der Patienten wurden auch nach diesem Zeitraum noch regelmäßig und offenbar mit Erfolg behandelt.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

⌦ 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.

Cilostazol (z. B. Pletal®, Generika)

Beschluss vom: 19. Februar 2015
In Kraft getreten am: 8. Mai 2015
BAnz AT 07.05.2015 B6

⌦ Zugelassene Anwendungsgebiete

Cilostazol ist seit 2006 in Deutschland zugelassen zur Verlängerung der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens, die keinen Ruheschmerz und keine Anzeichen von peripheren Gewebsnekrosen haben (periphere arterielle Verschlusskrankheit Fontaine Stadium II).

Die Überprüfung von Nutzen und Risiken durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) führte 2013 zur Einschränkung der Zulassung auf den Zweitlinieneinsatz bei Patienten, bei denen Lebensstilumstellungen einschließlich Einstellung des Rauchens und Gehtraining sowie andere angemessene Interventionen die Symptome der Claudicatio intermittens nicht ausreichend verbessern konnten.

⌦ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Im Stadium II der Peripheren Arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) bzw. Claudicatio intermittens kommt es bei 20 – 30 % der Patienten im Verlauf von 10 Jahren spontan zu einer Symptombesserung. Weitere 20 – 30 % erleben ein Fortschreiten der Symptomatik. Bei etwa 2 % der Patienten wird eine Amputation notwendig. Die Prognose der Patienten wird entscheidend durch eine deutlich erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität bestimmt. Sie gelten diesbezüglich als Hochrisikopatienten.

Eine Reduktion des Risikos für kardio- und cerebrovaskuläre Ereignisse ist im Stadium II vorrangiges Behandlungsziel. Weitere Ziele sind eine Hemmung der Progression der AVK, die Vermeidung von Amputationen sowie die Verbesserung der Gehleistung und Verringerung schmerzhafter Symptome.

Therapie der Wahl zur Verbesserung der Gehleistung ist ein Gehtraining. Dabei sind strukturierte, beaufsichtigte Übungsprogramme am wirksamsten.

Vasoaktive medikamentöse Therapieansätze haben dagegen geringere Effekte. Nur für Naftidrofuryl und Cilostazol konnte eine moderate aber signifikante Wirksamkeit im Hinblick auf die Gehleistung gezeigt werden.

Für keines der zur Behandlung der Claudicatio intermittens zugelassenen Medikamente ist nachgewiesen, dass sie langfristig zu einer verringerten Rate an Amputationen oder vaskulären Interventionen führen. Das deutlich erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Risiko dieser Patienten wird nicht reduziert.

Cilostazol führt gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Gehleistung. Der Unterschied zwischen Cilostazol und Placebo entspricht einer Zunahme der maximalen Gehstrecke um ca. 42 m (95 % KI: 21 – 64 m) auf dem Laufband; dies wird als moderater Behandlungseffekt beurteilt. Dabei ist das individuelle Ansprechen sehr variabel. Nur 11 % der Patienten erfahren nach Abzug des Placeboeffektes eine Steigerung der Gehleistung um mehr als 50 %.

Nur bei ausgewählten Patienten kann ein medikamentöser Therapieversuch wirtschaftlich sein, wenn kumulativ folgende Voraussetzungen vorliegen:

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

- Die Gehleistung ist nicht durch andere Faktoren limitiert, wie z. B. eine Gonarthrose oder Polyneuropathie.
- Revaskularisierende Interventionen sind nicht angezeigt.
- Ein Gehtraining ist erfolglos geblieben oder kann nicht durchgeführt werden.
- Das Rauchen wurde eingestellt.
- Aufgrund der Claudicatio bestehen im Alltag relevante Einschränkungen und selbst moderate Verlängerungen der Gehstrecke können ein Zugewinn an Lebensqualität bedeuten. Davon kann bei maximalen Gehstrecken unter 200 m meist ausgegangen werden.

Die Indikation für eine medikamentöse Therapie mit Cilostazol sollte neben anderen Behandlungsmöglichkeiten, wie beispielsweise einer Revaskularisation, sorgfältig geprüft und durch Ärzte mit Erfahrung in der Therapie der PAVK gestellt werden.

Die Indikation für eine zusätzliche Gabe von Cilostazol bei Patienten > 70 Jahre mit bereits bestehender ASS- und Statinmedikation sollte vor dem Hintergrund möglicher Nebenwirkungen, des Interaktionspotenzials und der Tatsache, dass diese Patientengruppe in Studien nicht ausreichend repräsentiert war, besonders streng gestellt werden, um den besonderen Erfordernissen der häufig multimorbiden älteren Patienten und der Wirtschaftlichkeit Rechnung zu tragen.

Eine Überlegenheit von Cilostazol gegenüber Naftidrofuryl ist nicht belegt. Unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit ist daher die kostengünstigere Therapie zu bevorzugen.

Der Behandlungserfolg soll nach 3 Monaten evaluiert werden. Falls Cilostazol keinen klinisch relevanten Effekt zeigt bzw. die Symptome nicht gebessert werden konnten, soll die Behandlung abgebrochen werden. Bei Fortsetzen der Behandlung soll der Therapieerfolg dokumentiert und jährlich reevaluiert werden. Eine lebenslange Dauerbehandlung ohne regelhafte Überprüfung ist nicht indiziert.

Diese Anlage-Version ist nicht mehr in Kraft.

⌦ Kosten

Wirkstoff	Dosierung	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Naftidrofuryl	3 x 200 mg	1,02 €	371 €
Cilostazol	2 x 100 mg	1,64 €	599 €

Kostenberechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.
Stand Lauer Taxe 15.05.2014

Andere verschreibungspflichtige durchblutungsfördernde Arzneimittel wie Pentoxifyllin und Buflomedil, welche zur Verlängerung der Gehstrecke bei PAVK zugelassen sind, werden durch die Verordnungseinschränkungen der Anlage III der Arzneimittelrichtlinie erfasst. Ebenfalls für diese Indikation zugelassene, nicht verschreibungspflichtige ginkgohaltige Arzneimittel gelten nicht als Standardtherapie der Claudicatio und bleiben deshalb von der Verordnung ausgeschlossen.

⌦ Wirkungen

Cilostazol und mehrere seiner Metaboliten hemmen die Phosphodiesterase-III. Dies führt zur Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels in verschiedenen Geweben einschließlich Thrombozyten und Blutgefäßen. Eine reversible Hemmung der Thrombozytenaggregation und vasodilatatorische Effekte wurden nachgewiesen. Die Thrombozytenaggregationshem-

mung hält bis zu 12 Stunden an und normalisiert sich nach Absetzen innerhalb von 48 - 96 Stunden ohne Rebound.

Die empfohlene Dosis von Cilostazol beträgt zweimal täglich 100 mg. Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor dem Frühstück und Abendessen eingenommen werden. Bei Einnahme zu den Mahlzeiten kommt es zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentration von Cilostazol, was mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden sein kann.

Cilostazol wird überwiegend hepatisch durch die Isoenzyme CYP3A4 und in geringerem Ausmaß CYP2C19 metabolisiert. Die Metaboliten werden im Urin ausgeschieden. Eine Dosisreduktion auf zweimal täglich 50 mg wird empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig starke Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Azolantimykotika, Makrolide oder Proteasehemmer) oder CYP2C19 (z. B. Omeprazol) einnehmen.

⌦ Wirksamkeit

Den Zulassungen in Europa ab 2000 und den USA 1999 lagen acht doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studien über 12 – 24 Wochen zugrunde. Nach Zulassung wurden zwei weitere große Phase IV-Studien beendet (PACE-, CASTLE-Studie).

Die CASTLE-Studie gehörte zu den Auflagen der FDA bei Zulassung und hatte primär das Ziel, eine überhöhte Mortalität unter Cilostazol auszuschließen. Aufgrund hoher Abbruchraten von 55 % und einer geringeren Mortalität als erwartet, erreichte sie dieses Ziel nur knapp. Geringere Unterschiede der Mortalität konnten weder belegt noch sicher ausgeschlossen werden. Daten zur Wirksamkeit trägt diese Studie nicht bei.

Von den weiteren neun Studien sind nur diejenigen sechs Studien publiziert, in denen Cilostazol einem Placebo signifikant überlegen war. Angaben zu den anderen drei Studien lassen sich den Beurteilungsberichten der Zulassungsbehörden entnehmen.

Alle Studien untersuchten die Wirksamkeit von Cilostazol anhand der Veränderung der maximalen Gehstrecke als primären Endpunkt. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Gehstrecke aufgrund einer PAVK eingeschränkt war. Patienten mit Ruheschmerzen oder ischämischen Nekrosen wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten, deren Mobilität aufgrund anderer Erkrankungen eingeschränkt war. Die Gehstrecken wurden durch Laufbandbelastung bestimmt. Dabei wurden drei unterschiedliche Protokolle für die Laufbandbelastung verwendet. Die Patienten erhielten verblindet über 12 - 24 Wochen Cilostazol oder ein Placebo.

Zu Studienbeginn lagen die durchschnittlichen maximalen Gehstrecken bei 120 bis 279 m. Unter der zugelassenen Standarddosis von 2 x 100 mg Cilostazol betrugen die durchschnittlichen Steigerungen der maximalen Gehstrecken gegenüber Placebo bei Studienende 2 m bis 106 m. Die Medianwerte lagen bei minus 7 m bis 62 m.

Eine Metaanalyse der neun Studien ergab, dass die maximale Gehstrecke bei Studienende unter Cilostazol im Durchschnitt um 42 m länger war als unter Placebo. In einer IPD-Metaanalyse (IPD = *Individual patient data*: gepoolte individuelle Patientendaten) zeigte sich eine um 35 % größere Zunahme der maximalen Gehstrecke gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo (Cilostazol 59,4 %, Placebo 24,3 %).

Aus einer IPD-Metaanalyse der Differenzen der logarithmierten Gehstrecken ergab sich ein Behandlungseffekt nach Abzug des Placeboeffektes von 15 % (95 % KI: 11 % – 19 %) hinsichtlich der maximalen Gehstrecke und von 16 % (95 % KI: 11 % – 21 %) hinsichtlich der schmerzfreien Gehstrecke.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Zunahme der maximalen Gehstrecke unter Cilostazol 2 x 100 mg in Studien

Code	Autor / Akronym	Dauer [Wo]	n*	Zunahme [m] CLZ – PL Mittel**	95 % KI	Median***	P
21-98-213	PACE****	24	520	1	-22 bis 24	-	0,910
21-96-202	Dawson	24	466	43	15 bis 70	24	0,003
21-92-202	Beebe	24	345	102	36 bis 168	26	0,002
21-94-201	Strandness	24	262	58	26 bis 90	18	0,000
21-94-301	****	24	247	34	-1 bis 68	8	0,056
21-94-203	Money	16	239	65	34 bis 96	62	0,000
21-95-201	****	12	142	-2	-23 bis 26	-7	0,896
21-93-201	Elam	12	189	44	6 bis 82	31	0,024
21-90-201	Dawson	12	81	106	30 bis 183	27	0,007
				42	21 bis 64		<0,0001

CLZ: Cilostazol, PL: Placebo
* randomisierte Patienten, nur Placebo und Cilostazol 2x100 mg Assessment Report der EMA
** Angaben nach Pande 2010 bzw. Beurteilungsbericht der FDA
*** nach Beurteilungsbericht der FDA
**** Studien nicht publiziert

Eine Responderanalyse aller 24-Wochen-Studien ergibt, dass der Anteil Patienten, die eine Steigerung der maximalen Gehstrecke um mehr als 50 % erleben, von 26 % unter Placebo auf 37 % unter Cilostazol zunimmt. Neben dem relativ starken Placeboeffekt fällt auf, dass das individuelle Ansprechen sehr variabel ist und Cilostazol bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten nicht zu einer klinisch bedeutsamen Zunahme der Gehstrecke führt.

Es finden sich Hinweise, dass in jüngeren Studien mit zunehmender Komedikation von ASS und Statinen die Wirksamkeit von Cilostazol geringer ausfällt. Aufgrund geringer Fallzahlen dieser Subgruppenanalysen zur Komedikation kann bisher jedoch noch keine sichere Aussage gemacht werden.

In einer Subgruppenanalyse über acht Studien war Cilostazol bei Diabetikern weniger stark wirksam als bei Nicht-Diabetikern.

In drei Studien gab es zusätzlich zu Placebo einen aktiv kontrollierten Behandlungsarm mit Pentoxifyllin. In allen drei Studien war die Wirksamkeit von Pentoxifyllin nicht besser als Placebo. Die beiden größeren Studien, welche darauf angelegt waren, statistisch signifikante Unterschiede zwischen Cilostazol und Pentoxifyllin zu erfassen, ergaben inkonsistente Ergebnisse. Während Dawson et al. einen signifikant stärkeren Behandlungseffekt von Cilostazol gegenüber Pentoxifyllin und Placebo berichtet, zeigten sich in der unveröffentlichten PACE-Studie keine Unterschiede.

Direkt vergleichende Studien zu einem Gehtraining fehlen. Eine Metaanalyse von sechs Studien mit insgesamt 391 Patienten zeigt ausgeprägtere Effekte als eine medikamentöse Therapie mit Cilostazol. Gegenüber Patienten, die kein Gehtraining durchführten, kam es zu einer signifikanten Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 116 m bei allerdings breitem Konfidenzintervall (95 % KI: 27 bis 205 m). Besonders ausgeprägt sind die Effekte eines strukturierten supervidierten Gehtrainings, welches im Vergleich zu einem nicht beaufsichtigten Gehtraining die maximale Gehstrecke um 58 % verlängerte.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

⌦ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Andere Phosphodiesterase-III-Hemmer haben bei Patienten mit Herzinsuffizienz arrhythmogene Wirkungen gezeigt und bei oraler Langzeittherapie zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit verkürzter Lebenserwartung geführt.

In der einzigen Langzeitstudie, der so genannten CASTLE-Studie, wurde eine Übersterblichkeit unter Cilostazol ausgeschlossen. 1439 Patienten mit intermittierender Claudicatio wurden bis zu 3 Jahren mit Cilostazol oder Placebo behandelt. In der ITT-Analyse traten 49 Todesfälle unter Cilostazol und 52 unter Placebo auf. Aufgrund hoher Abbruchraten und einer geringeren Mortalität als erwartet, erreichte die Studie nicht die notwendige Anzahl Probanden, um geringe Unterschiede der Mortalität sicher auszuschließen. Nach 36 Monaten nahm die Mehrheit der Teilnehmer die Studienmedikation nicht mehr ein (Cilostazol 68 % vs. Placebo 64 %). Das Studienziel, eine Zunahme des Sterberisikos um 75 % auszuschließen, wurde unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle jedoch erreicht (HR 0,94, 95 % KI 0,64 bis 1,39).

Da Patienten mit klinisch manifester Herzinsuffizienz von der Teilnahme ausgeschlossen wurden, sind die Langzeitwirkungen bei diesen Patienten unbekannt. Cilostazol ist deshalb bei kongestiver Herzinsuffizienz kontraindiziert.

Patienten mit ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern, multifokalen ventrikulären Ektopien und schwerer Tachyarrythmie in der Vorgeschichte sowie Patienten mit Verlängerung des QTc-Intervalls dürfen ebenfalls kein Cilostazol einnehmen.

Die hohen Abbruchraten in der CASTLE-Studie traten bei 22,5 % der Patienten unter Cilostazol als Folge unerwünschter Ereignisse auf, die auf die Behandlung zurückgeführt wurden (Placebo 14,9 %). Die Inzidenzen von Kopfschmerzen (2,1 % vs. 0,3 %), Durchfällen (2,8 % vs. 0,7 %), Palpitationen (1,1 % vs. 0 %) und peripheren Ödemen (1,1 % vs. 0 %) waren unter Cilostazol größer als unter Placebo. Hingegen traten Studienabbrüche wegen kardialer Nebenwirkungen in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig auf (5,6 % vs. 5,8 %).

Gegenüber Placebo fand sich kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen. Allerdings war die Inzidenz in der Subgruppe von Patienten, die gleichzeitig ASS und Clopidogrel einnahmen, erhöht (n = 307, 13,3 % Cilostazol vs. 8,7 % Placebo). Kontraindiziert ist nach erneuter Risikobewertung durch die EMA daher die Kombination von Cilostazol mit zwei oder mehr Thrombozytenaggregationshemmern bzw. Antikoagulantien (z. B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Heparin, Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon, Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban). Vorsicht ist bereits geboten bei Kombination von Cilostazol mit einem Wirkstoff dieser Gruppen.

Laut Fachinformation sollen Patienten mit einem Blutungsrisiko (z. B. aktives peptisches Ulkus, hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate, proliferative diabetische Retinopathie, schlecht eingestellte Hypertonie) kein Cilostazol einnehmen.

Wegen seines Wirkmechanismus kann Cilostazol unter anderem Tachykardie, Palpitationen, Tachyarrhythmie und/oder Hypotonie hervorrufen. Der Anstieg der Herzfrequenz unter Cilostazol kann bei Risikopatienten zu Angina pectoris führen.

Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere unerwünschte kardiale Ereignisse als Folge einer erhöhten Herzfrequenz, z. B. Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit, sollten während der Behandlung mit Cilostazol engmaschig überwacht werden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt/Koronarintervention in den letzten 6 Monaten oder einer anamnestisch bekannten schweren Tachyarrhythmie ist Cilostazol nach Risikobewertung durch die EMA kontraindiziert.

Bei Patienten mit atrialer oder ventrikulärer Ektopie sowie bei Patienten mit Vorhofflimmern oder –flattern soll Cilostazol nur mit Vorsicht angewendet werden.

Da Cilostazol überwiegend durch CYP-Enzyme metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden wird, ist es bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Kreatininclearance von ≤ 25 ml/min kontraindiziert. Vielfältige Interaktionsmöglichkeiten mit anderen Arzneimitteln sind zu bedenken.

Starke Inhibitoren der CYP3A4 (z. B. Makrolide wie Erythromycin und Clarithromycin, Azol-Antimykotika wie Ketoconazol oder Protease-Inhibitoren) oder Inhibitoren der CYP2C19 (z. B. Protonenpumpenhemmer) erhöhen die pharmakologische Gesamtaktivität von Cilostazol und können die unerwünschten Wirkungen von Cilostazol verstärken. Aus diesem Grund beträgt die empfohlene Dosis für Patienten, die starke CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren einnehmen, 50 mg zweimal täglich.

Es hat selten oder sehr selten Berichte über Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie und aplastischer Anämie gegeben. Die meisten Patienten erholten sich nach Absetzen von Cilostazol. Jedoch verliefen einige Fälle von Panzytopenie und aplastischer Anämie tödlich.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe
(zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten)

Beschluss vom: 17. Juni 2010
In Kraft getreten am: 20. Oktober 2010
BAnz. 2010, Nr. 158 vom 19.10.2010, S. 3473

⌦ Zugelassene Anwendungsgebiete

Unter den Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland Epoetin alfa und Epoetin zeta zur Behandlung der Anämie und zur Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen und multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion aufgrund des Allgemeinzustandes besteht, zugelassen. Epoetin beta, Epoetin theta sowie Darbepoetin alfa sind zugelassen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Tumorpatienten mit nicht-myeloischen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten.

Nicht dargestellt an dieser Stelle ist die symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz, zu deren Behandlung alle ESAs - pegyliertes Epoetin beta und Epoetin delta eingeschlossen - zugelassen sind. Zusätzliche, hier ebenfalls nicht besprochene seltenere Indikationen von Epoetin alfa, Epoetin beta oder Epoetin zeta sind die Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Patienten, die an einem autologen Spendeprogramm zur Vermeidung von Fremdblutkonserven teilnehmen, und/oder die Reduktion von Fremdblut bei Patienten mit hohem Risiko von Transfusionskomplikationen, die vor einem elektiven großen orthopädischen Eingriff stehen und nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können sowie die Prävention der Frühgeborenenanämie (Epoetin beta).

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

Tabelle 1: Indikationsübersicht von Präparaten, die zur Behandlung der Anämie onkologischer Patienten zugelassen sind

	Erypo FS 06/2008	**Epoetin alfa Hexal 08/2008, Abseamed 02/2008, Binocrit 03/2008**	**Silapo 08/2008, Retacrit 12/2007**	**NeoRecormon 500–30.000 I.E. 02/2008**	**Biopoin 09/2009, Eporatio 09/2009**	**Aranesp 02/2008**
Symptomat. A. bei E u. K mit chron. Nierenversagen	+	+	+	+	+ (nur bei E)	+
A. und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei E (solid. Tu, malig. Lymphome, multiples Myelom) mit Chemotherapie	+	+	+			
Symptomat. A. bei E mit nicht-myeloider malig. Erkrank., mit Chemotherapie				+	+	+
Steigerung autolog. Blutgewinnung in Eigenblutspendeprogramm	+		+	+		
Redukt. Fremdblut vor gr. elektiv. orthopäd. Eingriffen, hohes Risiko Transfusionskomplikationen, ohne Eigenblutspendeprogramm	+	+				
Prävention Frühgeb.-Anämie				+		
	Epoetin alfa		**Epoetin zeta**	**Epoetin beta**	**Epoetin theta**	**Darbepoetin alfa**

A: Anämie; E: Erwachsene; K: Kinder
Quellen: Fachinformationen / European Public Assessment Reports (EPARs)

Diese Anlage - Version ist nicht mehr in Kraft.

⌦ Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

ESAs werden intravenös oder subkutan appliziert und stimulieren wie das körpereigene Hormon Erythropoetin (EPO) die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark. Die biologischen Wirkungen der gentechnologisch hergestellten ESAs werden ebenso wie die des Glykoproteins EPO durch Bindung an den Erythropoetin-Rezeptor (EPO-R) vermittelt, der spezifisch auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark exprimiert wird.

Zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) bei Erwachsenen mit Tumor-assoziierter Anämie konnten zeigen, dass unter Chemotherapie ESAs gegenüber Placebo das hämatologische Ansprechen (definiert als transfusionsunabhängiger Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes ≥ 2 g/dl) verbessern und den Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten (EK) reduzieren. Die Wirksamkeit von ESAs hinsichtlich des hämatologischen Ansprechens und des Transfusionsbedarfs konnte auch in systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bestätigt werden. Demgegenüber ist die klinische Bedeutung der in einigen Studien berichteten Verbesserung der Lebensqualität durch ESAs aufgrund methodischer Mängel in der Erfassung der Lebensqualität umstritten. Darüber hinaus haben RCTs bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten (maligne Lymphome, Tumore im Kopf-Hals-Bereich, Mamma-, Zervix- und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom) schwerwiegende Risiken (z. B. thromboembolische Komplikationen, verkürztes krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben) unter Gabe von ESAs ergeben. In diese Studien (s. Tabelle 3) wurden

auch Tumorpatienten eingeschlossen, die weder eine Chemotherapie noch eine Bestrahlung oder nur eine Bestrahlung erhalten hatten, und Hb-Werte angestrebt (z. B. 12-15 g/dl), die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet der ESAs bei Tumorpatienten entsprachen. Sowohl von der US Food and Drug Administration (FDA) als auch von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurden daraufhin Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von ESAs bei Tumorpatienten mit Chemotherapie-assoziierter Anämie veröffentlicht und zuletzt im Juli 2008 aktualisiert. Bei der Verordnung von ESAs müssen deshalb die folgenden Punkte unbedingt berücksichtigt werden:

- Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (s. Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Speichereisen- bzw. funktionellen Eisenmangel eine parenterale Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.

- Die Verordnung von ESAs bei Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie, die keine Chemotherapie erhalten, ist nicht indiziert.

- In einigen klinischen Situationen sollte die symptomatische Anämie bei Tumorpatienten aufgrund der Möglichkeit einer Stimulation des Tumorwachstums oder des gehäuften Auftretens von Thromboembolien bevorzugt mit Bluttransfusionen behandelt werden. Insbesondere Patienten mit symptomatischer Anämie unter Chemotherapie, deren Tumorerkrankung eine gute Prognose aufweist und/oder deren Therapie mit kurativer Zielsetzung erfolgt (z. B. adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms), sollten bevorzugt EKs verabreicht werden.

- Aussagefähige prädiktive Faktoren, die frühzeitig Hinweise auf ein Ansprechen auf eine Therapie mit ESAs geben könnten, wurden in den bisherigen Studien nicht ermittelt.

- Vor Verordnung von ESAs sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung unter Einbeziehung des Patienten erfolgen, die unter anderem folgende Faktoren einschließt: Art, Stadium und Prognose der Erkrankung, Schweregrad der Anämie, klinische Situation (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Begleiterkrankungen), Behandlungspräferenz der Patienten. Die Patienten müssen über die heute bekannten Risiken bei Gabe von ESAs (thromboembolische Komplikationen, Stimulation des Tumorwachstums, verkürztes krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben) sorgfältig informiert werden.

- Die Verordnung von ESAs zur Behandlung der Anämie sollte nur bei Vorliegen von Anämie-Symptomen und in den zugelassenen Anwendungsgebieten erfolgen. Durch RCTs belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hb-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen.

- Nach den vorliegenden Studienergebnissen müssen in Abhängigkeit vom Basisrisiko, eine Bluttransfusion zu benötigen, z. B. bei einem Risiko von 30 % oder 70 %, zehn bzw. vier Patienten mit ESAs behandelt werden, um eine Bluttransfusion zu vermeiden. Durchschnittlich wurde der Transfusionsbedarf gegenüber der Kontrollgruppe (durchschnittlicher Verbrauch: 3,34 Konserven) um 1,05 EKs reduziert.

- Für den therapeutischen Einsatz gelten alle heute verfügbaren ESAs entsprechend ihrem zugelassenen Applikationsweg als äquivalent. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde in Zulassungsverfahren nachgewiesen, dass sie in Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit den Zulassungsanforderungen im Vergleich zu dem jeweiligen Referenzarzneimittel entsprechen.

- Die Behandlung der Chemotherapie-assoziierten Anämie sollte bei Hb-Werten ≤ 10 g/dl begonnen und ESAs so dosiert werden, dass Hb-Werte zwischen 10 und 12 g/dl bzw.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

zwischen 6,2 mmol/l und 7,45 mmol/l erreicht werden (vgl. Fachinformationen). Bei Hb-Werten > 12 g/dl muss eine Dosisanpassung der ESAs entsprechend der Fachinformation erfolgen und bei Hb-Werten ≥ 13 g/dl bzw. 8,07 mmol/l die Gabe von ESAs beendet werden. Nach einem Absinken des Hb-Wertes unter 12 g/dl ist die Therapie mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen. Falls unter Behandlung mit ESAs nach 6 - 8 Wochen die Therapieziele (hämatologisches Ansprechen, Verringerung des Transfusionsbedarfs) trotz Überprüfung und ggf. Anpassung der Dosis nicht erreicht werden, sollte die Verabreichung von ESAs ebenfalls beendet werden.

- Bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (z. B. multiples Myelom, maligne Lymphome) sollte vor der individuellen Entscheidung über die Gabe von ESAs zunächst eine Behandlung mit Chemotherapie und/oder Kortikosteroiden erfolgen, um die Zahl der Tumorzellen im Knochenmark zu reduzieren. Bei gleichzeitiger Verordnung von Wirkstoffen mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Komplikationen (z. B. Thalidomid und Lenalidomid bei multiplem Myelom) ist eine besonders kritische Nutzen-Risiko-Abwägung der Verordnung von ESAs erforderlich.

- Spätestens 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie sollte die Behandlung mit ESAs abgesetzt werden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

⌦ Kosten

Die in der nachfolgenden Kostentabelle angegebene Dosierung bezieht sich auf die Anfangsdosis gemäß Fachinformation. Die Kostenberechnung erfolgte anhand des kostengünstigsten Präparates (Apothekenverkaufspreis) einschließlich Import.

Tabelle 2: Kostenübersicht

(Stand Lauertaxe: 15.09.2010)

Wirkstoff	Präparat (Injektionslösung in Fertigspritze)	Dosis	Kosten pro Einzeldosis [€][1]	Kosten pro Woche [€][1]	Kosten für 8 Wochen [€][1]
Epoetin alfa	Erypo® FS 10.000 I.E./ml	150 I.E./kg KG 3 x/Woche[3]	133,06	399,18	3.193,40
	Eprex® FS 10.000 I.E./ml		130,55	391,65	3.133,16
	Abseamed® 10.000 I.E./1 ml [2]		101,92	305,77	2446,12
	Binocrit® 10.000 I.E./1 ml [2]		101,92	305,77	2446,12
	Epoetin alfa Hexal® 10.000 I.E./1 ml [2]		101,92	305,77	2446,12
Epoetin zeta	Silapo® 10.000 I.E./1,0 ml [2]	150 I.E./kg KG 3 x/Woche[3]	101,92	305,77	2446,12
	Retacrit® 10.000 I.E./1,0 ml [2]		101,92	305,77	2446,12
Epoetin beta	NeoRecormon® 30.000 I.E.	30.000 I.E./Woche[4]	363,83	363,83	2910,64
Epoetin theta	Biopoin® 20.000 I.E./ml[2]	20.000 I.E./Woche[7]	211,97	211,97	1695,73
	Eporatio® 20.000 I.E./ml[2]		211,97	211,97	1695,76
Darbepoetin alfa	Aranesp® 150 µg	2,25 µg/kg KG /Woche[5]	450,32	450,32	3602,56
Erythrozytenkonzentrat					
Erythrozytenkonzentrat		225–375 ml / Beutel[6]	ca. 90,00 € / Beutel[6]		

[1] Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person

[2] Biosimilar

[3] alternative Dosierung: 450 I.E./kg KG einmal pro Woche

[4] entsprechend ca. 450 I.E./kg KG pro Woche berechnet auf einen Patienten mit durchschnittlichem Gewicht

[5] alternative Dosierung: 500 µg (6,75 µg/kg KG) alle 3 Wochen

[6] Angaben: DRK, Blutspendedienst Deutschland, 22.10.2008

[7] empfohlene Anfangsdosis, unabhängig vom Körpergewicht einmal pro Woche

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Biosimilars“ derzeit sieben Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin alfa, Epoetin zeta bzw. Epoetin theta und sind wie die Referenzarzneimittel zur Behandlung der symptomatischen Anämie von Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten, zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Nachfolgeprodukte biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt, die nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend charakterisieren, sondern die auch nachweisen, dass die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden.

⌦ Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung bei Tumorpatienten der symptomatischen, Chemotherapie-assoziierten Anämie zugelassen (s. Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta, zeta, sowie das Epoetin-Analogon Darbepoetin alfa. Biochemische Unterschiede (z. B. in der Anzahl der Stickstoff-gebundenen Kohlenhydratseitenketten, in der Aminosäuresequenz) führen zu Unterschieden im Molekulargewicht, der Affinität zum EPO-R und der Pharmakokinetik. So besitzt Darbepoetin alfa gegenüber Epoetin alfa bzw. beta eine etwa dreifach längere Serumhalbwertszeit und weist gleichzeitig eine um etwa den Faktor vier verminderte Affinität zum EPO-R auf. Diese biochemischen Unterschiede bedingen jedoch keine Unterschiede in den pharmakodynamischen Eigenschaften. Deshalb werden auch alle Wirkstoffe unter der Bezeichnung „Erythropoiesis-stimulating agents“ (ESAs) zusammengefasst.

Das Hormon EPO wird vorwiegend von der Niere gebildet und ist ein essentieller Wachstums- und Überlebensfaktor für erythroide Vorläuferzellen. Nach Bindung von EPO an spezifische EPO-R auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark werden Proliferation und Differenzierung stimuliert sowie das Überleben dieser Zellen verlängert, vor allem durch eine Hemmung des frühzeitigen, programmierten Zelltods (Apoptose). Jede Form von Sauerstoffmangel (Hypoxie) führt zu einer verstärkten Produktion von EPO und somit zu einer Zunahme der Sauerstofftransportkapazität.

Neben seiner wichtigen Funktion als Wachstumsfaktor der Erythropoese haben besonders präklinische Studien in den letzten Jahren die Rolle von EPO als pleiotropes Zytokin verdeutlicht. Darüber hinaus wurde an Tumorzelllinien, aber auch an primärem Tumorgewebe von Patienten sowohl eine Expression von EPO als auch von EPO-R gezeigt. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Befunde für eine Stimulation des Tumorwachstums, z. B. durch direkte Wirkungen von EPO bzw. ESAs auf Tumorzellen oder indirekt über eine Induktion der Neoangiogenese in Tumoren, ist jedoch noch unklar.

Das Auftreten einer Anämie ist eine häufige Komplikation bei Tumorpatienten, wobei die Angaben zur Prävalenz bzw. Inzidenz in Abhängigkeit von der Definition der Anämie, der Art und dem Stadium der Tumorerkrankung und der durchgeführten Behandlung (z. B. Chemotherapie, Bestrahlung) variieren. Das National Cancer Institute (NCI) hat einheitliche Kriterien für die Klassifikation der Anämie, basierend auf den Hb-Werten, vorgeschlagen:

- Grad 0: Hb-Wert im Normbereich (12,0-16,0 g/dl bei Frauen und 14,0-18,0 g/dl bei Männern)
- Grad 1: milde Anämie (Hb-Wert > 10 g/dl bis Normbereich)
- Grad 2: mäßige Anämie (Hb-Wert 8,0-10,0 g/dl)
- Grad 3: schwere Anämie (Hb-Wert 6,5-7,9 g/dl)
- Grad 4: lebensbedrohliche Anämie (Hb-Wert < 6,5 g/dl).

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

In einer großen multinationalen, europäischen, prospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten mit soliden Tumoren oder hämatologischen Neoplasien betrug die Prävalenz der Anämie bei Diagnose 39,3 % und lag im Verlauf der Beobachtungsstudie bei 67,0 %. Die Patienten wiesen bei Diagnose meistens eine milde Anämie auf, bei etwa 14 % der Patienten lagen im weiteren Verlauf die Hb-Werte bei < 10,0 g/dl und etwa 50 % der mit Chemotherapie behandelten Patienten hatten eine Anämie. In dieser Beobachtungsstudie wurde eine Korrelation zwischen Abnahme der Hb-Werte und Verschlechterung des Allgemeinzustandes beobachtet. Anämien traten besonders häufig bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (maligne Lymphome, multiples Myelom), gynäkologischen Tumorerkrankungen und Lungenkarzinom auf. Die Pathophysiologie der bei Tumorerkrankungen auftretenden Anämie ist multifaktoriell. Auslösende Faktoren können sein: Knochenmarkbeteiligung bei z. B. hämatologischen Systemerkrankungen, Eisen- oder Vitamin B12- bzw. Folsäuremangel, okkulte Blutverluste, Niereninsuffizienz, Hämolyse und Suppression der Erythropoese infolge z. B. autoimmuner Prozesse bzw. Chemo- und/oder Strahlentherapie. Erst nach Ausschluss dieser Ursachen wird von einer Anämie bei chronischen Erkrankungen gesprochen, die nach der Eisenmangelanämie die zweithäufigste Anämieform in Deutschland ist. Als wesentliche pathophysiologische Mechanismen der Anämie bei chronischen Erkrankungen gelten heute eine verminderte Synthese von EPO, eine verminderte Ansprechbarkeit von erythroiden Vorläuferzellen auf EPO, eine verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten sowie ein Einfluss der Tumorerkrankung bzw. chronischen Entzündung auf die Eisenhomöostase. Die hohe Prävalenz der Tumoranämie, deren Auswirkungen auf den Allgemeinzustand bei Tumorpatienten und die an der Entstehung der Anämie bei chronischen Erkrankungen beteiligten pathophysiologischen Faktoren sind Grund für die Gabe von ESAs bei Tumorpatienten mit Anämie.

⌦ Wirksamkeit

Die Verordnung von ESAs bei Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämie-bedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von EKs, Verbesserung der Lebensqualität. Zu diesen Zielen wurden in der Vergangenheit zu ESAs zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien an Patienten mit soliden und/oder hämatologischen Neoplasien publiziert. Allerdings zeichneten sich diese klinischen Prüfungen durch eine sehr variable Methodik und Qualität aus. Die untersuchten Patientenkollektive unterschieden sich erheblich hinsichtlich ihrer begleitenden Therapien (Chemotherapie mit/ohne Cisplatin, Strahlenbehandlung, keine spezifische Begleittherapie) sowie Dosierungen bzw. Dosierungsschemata der verabreichten ESAs. Häufig fehlten auch Daten zum Hb-Ausgangswert, der eine Beurteilung des Schweregrades der Anämie ermöglicht hätte, und in keiner Studie wurden unterschiedliche Hb-Schwellenwerte im Hinblick auf die erreichten Endpunkte miteinander verglichen. Auch zu sonstigen, potenziell prädiktiven Faktoren konnten keine validen Schlussfolgerungen aus den Studienergebnissen gezogen werden.

Unter Berücksichtigung dieser methodischen Defizite wurden die vorhandenen Publikationen in den letzten Jahren von mehreren Institutionen im Rahmen von Metaanalysen oder systematischen Reviews ausgewertet. Die nachfolgend dargestellten Erkenntnisse der Cochrane-Gruppe aus 57 Studien an 9353 Patienten wurden in aktuellen Leitlinien zum Einsatz von Epoetin und Darbepoetin bei onkologischen Patienten wie auch in aktuellen Fachinformationen und in der Risikoinformation des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 31.7.2008 berücksichtigt.

Hämatologisches Ansprechen

Hämatologisches Ansprechen, definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einem Hb-Anstieg um mindestens 2 g/dl oder einem Hämatokrit (Hkt)-Anstieg um mindestens sechs Prozentpunkte, wurde für Epoetin und Darbepoetin bei der Mehrzahl von Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder soliden Tumoren und einem Hb-Wert < 12 g/dl zu Studienbeginn gezeigt [Relatives Risiko (RR) 3,43; 95%, Konfidenzintervall (KI) 3,07 – 3,84;

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

ingesamt = 4307]. In 18 der 22 einbezogenen Studien erhielten die Patienten eine Chemotherapie, davon in neun Studien eine platinhaltige. Ohne begleitende Tumortherapie wurden vier Studien und in keiner Studie wurde eine Strahlentherapie durchgeführt.

Transfusionsrisiko

Entsprechend einer Auswertung von 42 Studien mit insgesamt 6510 Patienten konnte das relative Risiko für Bluttransfusionen durch Gabe von ESAs signifikant um 36 % gesenkt werden (RR 0,64; 95% KI 0,60 - 0,68). Gut doppelt so häufig wurde eine platinhaltige wie eine platinfreie Chemotherapie gegeben (in 22 bzw. 10 Studien). In vier Studien wurde auf eine Chemotherapie verzichtet, in zwei Studien eine Radio- bzw. Radiochemotherapie eingesetzt, vier Studien mussten hinsichtlich der Begleittherapie als unklar eingeordnet werden. Eine differenzierte Berechnung zur Abschätzung der absoluten Risikoreduktion ergab in Abhängigkeit vom Basisrisiko der Patienten, eine Bluttransfusion zu benötigen, unterschiedliche Werte für die Number needed to treat: bei einem Risiko von 30 % müssen demnach zehn Patienten mit ESAs behandelt werden, um bei einem Patienten eine Bluttransfusion zu vermeiden, in einer Population mit einem Basisrisiko von 70 % sind es nur vier Patienten.

Bezogen auf die Anzahl vermiedener Blutkonserven ergab sich bei einem Gesamtkollektiv von 2353 Studienteilnehmern aus 14 Studien ein durchschnittlich geringerer Verbrauch von 1,05 Erythrozytenkonserven (95% KI -1,32 bis -0,78) im Vergleich zur Kontrollgruppe (durchschnittlicher Verbrauch: 3,34 Konserven). Insgesamt wird der Einfluss der ESAs auf diesen Zielparameter zwar als statistisch signifikanter, klinisch aber bescheidener Effekt bewertet.

Erythrozytentransfusionen sind daher - unter Berücksichtigung des Hb- und/oder Hkt-Wertes sowie des klinischen Gesamtbildes (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen) - generell als geeignete Behandlungsoption bei schweren Tumor-bedingten Anämien anzusehen, besonders auch im Hinblick auf die Risiken einer Therapie mit ESAs. Bei der Notwendigkeit einer sofortigen Korrektur einer Anämie oder im Notfall sind sie das Mittel der Wahl.

Überlebensdauer

Als weiteren patientenrelevanten Parameter untersuchte die Cochrane-Gruppe die Gesamtsterblichkeit aus den Ergebnissen von 42 Studien. Unter diesen fanden sich überwiegend Studien an Patienten mit soliden Tumoren (25 Studien), aber auch hämatologischen Neoplasien (8 Studien) sowie Studien mit einem gemischten Kollektiv (8 Studien) und eine Studie an Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, zu dessen Behandlung ESAs nicht zugelassen sind. Eine Chemotherapie wurde in 16 Studien mit, in 13 Studien ohne platinhaltige Therapeutika appliziert. Bestrahlt wurden die Patienten in acht Studien, während in drei Studien Patienten ohne begleitende antitumoröse Therapie eingeschlossen waren und in zwei Publikationen die Behandlung unklar blieb. Die durchschnittlichen Hb-Ausgangswerte lagen unter 10 g/dl (20 Studien), zwischen 10 und 12 g/dl (8 Studien), über 12 g/dl (7 Studien). Nicht mitgeteilt wurden sie in sieben weiteren Studien. In 29 Studien lag die mediane Beobachtungsdauer unter einem Jahr, in den restlichen Studien betrug sie mehr als ein Jahr. Bei der Mehrheit der Studien (n = 37) wurden Epoetine (alfa oder beta) untersucht. Insgesamt (n = 8167) fand sich ein Trend zu einem verkürzten Überleben der mit ESAs behandelten Patienten [Hazard Ratio (HR) 1,08; 95 % CI 0,99 - 1,18], wobei keine Hinweise auf besonders gefährdete Subgruppen identifiziert werden konnten.

In einer aktuellen, auf der Auswertung individueller Patientendaten basierenden Metaanalyse bei 13.933, in 53 RCTs untersuchten Krebspatienten erhöhte die Gabe von ESAs die Mortalität während der aktiven Studienphase (HR: 1,17; CI: 1,06–1,30) und verschlechterte das Gesamtüberleben (HR: 1,06; CI: 1,00–1,12). Auch bei den 10.441 Patienten mit Chemotherapie wurde durch die Gabe von ESAs die Mortalität (HR: 1,10; CI: 0,98–1,24) erhöht und das Gesamtüberleben (HR: 1,04; CI: 0,97–1,11) vermindert.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Tumoransprechen

Die von der Cochrane-Gruppe herangezogenen Publikationen (13 Studien, ingesamt = 2833) lieferten keine validen Daten, die eine zuverlässige Beurteilung des Tumoransprechens erlauben würden.

Lebensqualität

Der wichtige Aspekt der Lebensqualitätsverbesserung wurde anhand der Daten von 16 Studien analysiert. Diese umfassten überwiegend Kollektive mit einem Ausgangs-Hb-Wert < 10 g/dl und wandten ein breites Instrumentarium von Fragebögen und Messskalen an, um z. B. Parameter wie körperliches, funktionelles, soziales, emotionales Wohlbefinden bzw. Fatigue (FACT: Functional Assessment to Cancer Treatment) oder Kategorien wie Energieniveau, Alltagsaktivitäten, gesamte Lebensqualität (VAS: Visual analogue scale) darzustellen. Zusätzlich kamen eine Vielzahl weiterer Messskalen und deren Subskalen zum Einsatz. Dabei waren die Schwerpunkte und der Detaillierungsgrad der verwendeten Messskalen in den einzelnen Untersuchungen sehr unterschiedlich.

Die Validität der Resultate wird insgesamt kritisch bewertet. Zum Teil fehlte in den Studien eine Randomisierung oder Verblindung und/oder die Erfassung der Lebensqualität stellte keinen primären Endpunkt dar. Die meisten Studien gingen mit hohen Drop-out-Raten (> 20 %) einher. Oft blieb auch unklar in welchem zeitlichen Abstand zu therapeutischen Maßnahmen die Befragung stattgefunden hatte. Lediglich eine numerische Gegenüberstellung signifikanter Ergebnisse der verschiedenen Bewertungsskalen fiel zugunsten von ESAs aus, wobei allerdings ein möglicher Publikationsbias berücksichtigt werden muss und eine quantitative Abschätzung des Effektes nicht erfolgen kann.

⌦ Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von ESAs bei onkologischen Patienten sind - neben dem Auftreten von Kopfschmerzen - ein dosisabhängiger Blutdruckanstieg oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie. Eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und ggf. seine medikamentöse Einstellung sind erforderlich. Wenn eine ausreichende Blutdruckeinstellung nicht erzielt werden kann, ist die Dosierung der ESAs zu reduzieren bzw. der Wirkstoff abzusetzen.

Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut beschrieben, auch über potenziell schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen wurde berichtet. Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Nach Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit ESAs trat sehr selten (überwiegend nach subkutaner Gabe) infolge der Bildung neutralisierender Antikörper gegen EPO eine isolierte Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA) auf. Daher sind die Fachinformationen der Arzneimittel zu beachten, nach denen bei nachlassender Wirksamkeit neben den anderen möglichen Ursachen (s. Abschnitt Wirkungen) auch die Retikulozytenzahl sowie ggf. die Anti-EPO-Antikörper zu bestimmen sind und bei Vorliegen einer Erythroblastopenie die Behandlung mit ESAs abzubrechen ist.

Die Expression von EPO und EPO-R wurde nicht nur in normalen, nichthämatologischen Geweben (z. B. Gehirn, Darm, Gefäßendothel), sondern auch auf der Oberfläche von zahlreichen soliden Tumoren wie Prostata-, Lungen- oder gynäkologischen Karzinomen (Brust, Ovar, Zervix, Endometrium) nachgewiesen. Daraus resultieren Bedenken, dass ESAs das Wachstum von Tumoren anregen können.

Besondere Aufmerksamkeit erzeugte eine Metaanalyse von 51 Phase-III-Studien, die die Gabe von ESAs mit einer Placebo- oder Standardbehandlung bei der Therapie der Anämie

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

von Tumorpatienten verglichen. Die Daten von insgesamt 13611 Patienten aus diesen 51 klinischen Prüfungen wurden hinsichtlich der Mortalitätsraten evaluiert, die von 8172 Patienten (38 Studien) im Hinblick auf das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Mit ESA behandelte Tumorpatienten hatten sowohl ein signifikant erhöhtes Risiko für Thromboembolien (334 Ereignisse/4.610 mit ESA behandelte Patienten vs. 173 Ereignisse/3.562 Kontrollpatienten; 7,5 % vs. 4,9 %; RR: 1,57; 95 % KI: 1,31 - 1,87) als auch ein erhöhtes Sterberisiko (Hazard Ratio 1,10; 95 % KI: 1,01 - 1,20).

Eine im Juni 2008 veröffentlichte retrospektive Analyse untersuchte Risikofaktoren, die eine leukämische Transformation bei Patienten mit primärer Myelofibrose begünstigen könnten. Unerwartet ergab sich u. a. eine signifikante Assoziation zu einer vorherigen Therapie mit ESAs (p=0,004), die allerdings außerhalb des zugelassenen Anwendungsbereiches stattgefunden hatte. Dieser Befund bedarf deshalb einer weiteren Abklärung in prospektiven Studien.

Die folgende Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Studien, die wegen signifikant erhöhter Tumorprogression und/oder verkürzter Überlebensdauer zu Anwendungseinschränkungen seitens der Behörden geführt haben[7]:

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

[7] http://www.amgen.com/pdfs/misc/healthcare_professionals_letter.pdf

Tabelle 3[8]

Studie/Tumor (n)	Hämoglobin Zielwert	Erreichter Hb-Wert (Median, Q1, Q3)	Primärer Endpunkt	Negatives Resultat im ESA-Arm
Chemotherapie				
Cancer Study 1 (BEST) Metastatic breast cancer (n=939) **Leyland-Jones B 2005**	12-14 g/dl	12,9 g/dl 12,2; 13,3 g/dl	Gesamtüberleben über 12 Monate	Vermindertes Gesamtüberleben nach 12 Monaten
Cancer Study 2 (2000-0161) Lymphoid malignancy (n=344) **Hedenus M 2003**	13-15 g/dl (M) 13-14 g/dl (F)	11,0 g/dl 9,8; 12,1 g/dl	Rate an Patienten mit hämatologi-schem Ansprechen	Vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 3 (PREPARE) early breast cancer (n=733)[9,10,11]	12,5-13 g/dl	13,1 g/dl 12,5; 13,7 g/dl	Rückfallfreies und Gesamtüberleben	Vermindertes rückfallfreies und Gesamtüberleben nach 3 Jahren
Cancer Study 4 (GOG 191) cervical cancer (n=114) **Thomas G 2008**	12-14 g/dl	12,7 g/dl 12,1; 13,3 g/dl	Progressionsfreies und Gesamtüber-leben und lokoregionale Kontrolle	Vermindertes progressionsfreies und Gesamtüberleben und lokoregionale Kontrolle nach 3 Jahren
Nur Radiotherapie				
Cancer Study 5 (ENHANCE) Head and neck cancer (n=351) **Henke M 2003**	≥15 g/dl (M) ≥14 g/dl (F)	Nicht verfügbar	Lokoregional progressionsfreies Überleben	Vermindertes loko-regional progressions-freies Überleben nach 3 Jahren und vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 6 (DAHANCA 10) Head and neck cancer (n=522) **Overgaard J 2006 (Interim A.)**	14-15,5 g/dl	Nicht verfügbar	Lokoregionale Krankheitskontrolle	Verminderte lokoregionale Krankheitskontrolle
Weder Chemo- noch Radiotherapie				
Cancer Study 7 (EPO-CAN-20) NSCL (n=70) **Wright JR 2007 (Interim A.)**	12-14 g/dl	Nicht verfügbar	Lebensqualität	Vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 8 (2001-0130) Non-myeloid malignancy (n=989) **Smith RE 2008**	12-13 g/dl	10,6 g/dl 9,4; 11,8 g/dl	RBC-Transfusionen	Vermindertes Gesamtüberleben

g/dl: Gramm pro Deziliter; M: Männer; F: Frauen

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

[8] http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm200391.htm

[9] http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4301b2-01-01-Amgen.pdf

[10] http://www.medscape.com/viewarticle/571464?src=rss

[11] http://www.medicalnewstoday.com/articles/90405.php

Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe
(zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)

Beschluss vom: 23. Juni 2011
In Kraft getreten am: 22. September 2011
BAnz. 2011, Nr. 143 vom 21.09.2011, S. 3313

⌦ Zugelassene Anwendungsgebiete

Alle Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (Erythropoiesis Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. Arzneimittel, die Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta, Darbepoetin alfa oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta enthalten, sind bei Patienten mit renaler Anämie zur intravenösen wie auch zur subkutanen Anwendung zugelassen. Epoetin alfa-haltige Biosimilars sind bei Patienten mit renaler Anämie nur für die intravenöse Verabreichung zugelassen, da die Daten für die Sicherheit der subkutanen Anwendung nicht ausreichten. Mit Ausnahme von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und Epoetin theta bezieht sich die Zulassung auch auf pädiatrische Patienten mit renaler Anämie unter Hämodialysebehandlung.

Weitere Indikationen wie die Behandlung der symptomatischen Anämie und die Reduktion des Transfusionsbedarfs bei onkologischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, sind an dieser Stelle nicht dargestellt. Diesbezüglich wird auf den Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten [Beschluss vom 17. Juni 2010, BAnz. S. 3473]) verwiesen. Auch zusätzliche, seltenere Indikationen zur Vorbereitung von autologen Bluttransfusionen sind nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Tabelle 1: Fertigarzneimittel zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie

Wirkstoff	Präparat	Art der Verabreichung*)	Anwendungsgebiete*)
Epoetin alfa	Erypo® FS Eprex® FS	i.v., s.c.	**Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz** *Kinder + Erwachsene:* • Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung *Erwachsene:* • Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung • schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist
	Abseamed® Binocrit® Epoetin alfa Hexal®	i.v.	
Epoetin zeta	Silapo® Retacrit®	i.v., s.c.	**Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz** *Kinder + Erwachsene:* • Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung *Erwachsene:* • Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung • schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist

Wirkstoff	Präparat	Art der Verabreichung*)	Anwendungsgebiete*)
Epoetin beta	Neo-Recormon®	i.v., s.c.	*Kinder + Erwachsene:* **Symptomatische Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD)**
Epoetin theta	Biopoin® Eporatio®	i.v., s.c.	**Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz** *Erwachsene:* • Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz
Darbepoetin alfa	Aranesp®	i.v., s.c.	*Kinder + Erwachsene:* **Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz**
Methoxy-Polyethylen-glycol-Epoetin beta	Mircera®	i.v., s.c.	*Erwachsene:* **Symptomatische Anämie bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD)**

*) gemäß Fachinformationen

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

⌦ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

ESAs werden intravenös oder subkutan (Ausnahme: Biosimilars Epoetin alfa nur intravenös) appliziert und stimulieren wie das körpereigene Hormon Erythropoetin (EPO) die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark. Die biologischen Wirkungen der gentechnologisch hergestellten ESAs werden ebenso wie die des Glykoproteins EPO durch Bindung an den Erythropoetin-Rezeptor (EPO-R) vermittelt, der spezifisch auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark exprimiert wird.

Für den therapeutischen Einsatz gelten heute alle verfügbaren ESAs als vergleichbar. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde nachgewiesen, dass ihre Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit in den zugelassenen Indikationen ausreichend belegt sind und dem Zulassungsstandard entsprechen.

Durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen. Eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität konnte anhand der vorliegenden Studien bisher nicht eindeutig gezeigt werden. Dem gegenüber stehen RCTs, die belegen, dass ein zu hoher Hämoglobinzielwert (> 12 g/dl) schwerwiegende Risiken (z. B. Erhöhung der Schlaganfallrate, thromboembolische Komplikationen) beinhaltet.

Bei der Verordnung von ESAs zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (siehe Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Eisenmangel bzw. leere Eisenspeicher im Knochenmark eine Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.

- Vor Verordnung von ESAs sollte unter Einbeziehung der Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, die unter anderem folgende Faktoren einschließt: Art, Stadium und Prognose der Erkrankung, Schweregrad der Anämie, klinische Situation

(z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Begleiterkrankungen), Behandlungspräferenz der Patienten. Die Patienten müssen über die Risiken bei der Gabe von ESAs (erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit zu hohen Hb-Werten, thromboembolische Komplikationen, erhöhtes Risiko von Schlaganfällen, mögliche Stimulation des Tumorwachstums) sorgfältig und aktuell informiert werden.

- Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat nach Abschluss eines Risikobewertungsverfahrens für alle Indikationen einheitliche Therapieziele empfohlen. Danach soll der Zielwert des Hb für Erwachsene zwischen 10 und 12 g/dl (entsprechend 6,2 - 7,45 mmol/l) und für Kinder zwischen 9,5 und 11 g/dl (entsprechend 5,9 - 6,8 mmol/l) liegen und damit den physiologischen Normbereich unterschreiten.

- Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte abhängig von der individuellen klinischen Symptomatik ab Hämoglobin-Werten ≤ 10,0 g/dl erwogen werden, nachdem andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen wurden.

- Bei Hämoglobinwerten < 9 g/dl muss das Risiko vermehrt notwendiger Transfusionen gegenüber einem erhöhten Schlaganfallsrisiko abgewogen werden. Insbesondere bei Patienten, die für eine Transplantation infrage kommen, muss die mögliche Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene durch Erythrozytenkonzentrate berücksichtigt werden.

- Ein Anheben des Hb-Wertes über 12 g/dl bringt für den Patienten keine messbaren Vorteile, sondern kann mit erhöhten Risiken verbunden sein. Außerdem wäre dafür eine Erhöhung der Epoetin- bzw. Darbepoetin-Dosis erforderlich.

- Die Dosis der ESAs sollte angepasst werden, wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl/Monat steigt oder sinkt und/oder wenn der Hb-Wert außerhalb des oben genannten Zielbereichs gerät.

- Für die Biosimilars wurden von der EMA im Vergleich zum Referenzpräparat in den Zulassungsstudien keine klinisch relevanten Dosisunterschiede festgestellt. In den der Zulassung entsprechenden Applikationsformen stellen Biosimilars eine kostengünstige Alternative dar.

- Für Epoetin alfa und beta wurde gezeigt, dass ein Einsparpotential durch Reduktion der Dosis bei subkutaner im Vergleich zur intravenösen Anwendung besteht.

⌦ Kosten

Die in der nachfolgenden Kostentabelle angegebene Dosierung bezieht sich auf die Anfangsdosis gemäß Fachinformation. Die Kostenberechnung erfolgte anhand des kostengünstigsten Präparates (Apothekenverkaufspreis) einschließlich Import.

Tabelle 2: Kostenübersicht

Wirkstoff	Präparat	Dosis[1]	Kosten für 12 Wochen[2,3,12]
Epoetin alfa	Erypo® FS 4000 I.E./0,4 ml Eprex® FS 4000 I.E./0,4 ml	50 I.E./kg KG 3 x/Woche (i.v./s.c.)[4,5]	1362,54 € 1321,68 €
	Abseamed® 4000 I.E./0,4 ml Binocrit® 4000 I.E./0,4 ml Epoetin alfa Hexal® 4000 I.E./0,4 ml	50 I.E./kg KG 3 x/Woche (i.v.)[5,6]	1214,04 € 1136,34 € 1226,34 €

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Wirkstoff	Präparat	Dosis[1]	Kosten für 12 Wochen[2,3,12]
Epoetin zeta	Silapo® 4000 I.E./0,4 ml Retacrit® 4000 I.E./0,4 ml	50 I.E./kg KG 3 x/Woche (i.v./s.c.)[5]	1226,34 € 1226,34 €
Epoetin beta	NeoRecormon® 2000 I.E.	20 I.E./kg KG 3 x/Woche (s.c.)[7]	675,36 €
	NeoRecormon® 3000 I.E.	40 I.E./kg KG 3 x/Woche (i.v.)[7]	1008,18 €
Epoetin theta	Biopoin® 2000 I.E./0,5 ml Eporatio® 2000 I.E./0,5 ml	20 I.E./kg KG 3 x/Woche (s.c.)[8]	616,38 € 616,38 €
	Biopoin® 3000 I.E./0,5 ml Eporatio®3000 I.E./0,5 ml	40 I.E./kg KG 3 x/Woche (i.v.)[8]	920,28 € 920,28 €
Darbepoetin alfa	Aranesp® 40 µg	0,45 µg/kg KG/ Woche (i.v./s.c.)[9]	1293,15 €
Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta	Mircera® 50 µg/0,3 ml	0,6 µg/kg KG/ alle 2 Wochen (i.v./s.c.)[10]	808,10 €
Erythrozytenkonzentrat (EK)			
Erythrozytenkonzentrat	225–375 ml / Beutel[11]	ca. 88 € / Beutel[11]	

Stand Lauertaxe: 1. September 2011

[1] Dosierung gemäß Fachinformation (Anfangsdosis bzw. Korrekturphase).

[2] Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import sowie kostengünstiger Stückelungen; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

[3] Kostenberechnung für eine 70 kg schwere Person.

[4] Verabreichung vorzugsweise intravenös.

[5] Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Hämodialysepatienten und erwachsene Patienten mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind. Dosierung für erwachsene Peritonealdialyse-Patienten: 50 I.E./kg KG, 2 x/Woche.

[6] Nur zur intravenösen Applikation zugelassen.

[7] Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten.

[8] Dosisangabe für erwachsene Patienten. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen.

[9] Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten. Alternative subkutane Gabe bei nicht-dialysepflichtigen erwachsenen und pädiatrischen Patienten: 0,75 µg/kg KG/alle 2 Wochen.

[10] Dosisangabe für erwachsene Patienten, die aktuell nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) behandelt werden. Anwendung wird für Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

[11] Angaben: DRK, Blutspendedienst Berlin, 17. August 2009.

[12] Die Darstellung des maximalen Zeitraums der Anfangsdosis kann unterschritten werden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Biosimilars“ mehrere Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin und sind wie die Referenzarzneimittel zur Behandlung der renalen Anämie zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Nachfolgeprodukte erythropoetinhaltiger biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt. Diese charakterisieren nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend, sondern weisen auch nach, dass die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden.

Ein Erythrozytenkonzentrat (EK) kostet ca. 88 €. Die Gabe ist nur bei symptomatischer schwerer Anämie gerechtfertigt. Neben dem Infektionsrisiko besteht auch die Gefahr einer Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene vor einer geplanten Transplantation.

⌦ Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung der chronischen Anämie bei Niereninsuffizienz zugelassen (siehe Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta und zeta, Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta sowie das Epoetin-Analogon Darbepoetin alfa. Biochemische Unterschiede (z. B. in der Anzahl der Stickstoff-gebundenen Kohlenhydratseitenketten, in der Aminosäuresequenz) führen zu Unterschieden im Molekulargewicht, der Affinität zum EPO-Rezeptor und der Pharmakokinetik. So besitzt Darbepoetin alfa gegenüber Epoetin alfa bzw. beta eine etwa dreifach längere Serumhalbwertszeit und weist gleichzeitig eine um etwa den Faktor vier verminderte Affinität zum EPO-Rezeptor auf. Diese biochemischen Unterschiede bedingen jedoch keine Unterschiede in den pharmakodynamischen Eigenschaften. Deshalb werden auch alle Wirkstoffe unter der Bezeichnung „Erythropoiesis-stimulating agents“ (ESAs) zusammengefasst.

Das Hormon EPO wird vorwiegend von der Niere gebildet und ist ein essentieller Wachstums- und Überlebensfaktor für erythroide Vorläuferzellen. Nach Bindung von EPO an spezifische EPO-Rezeptoren auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark werden Proliferation und Differenzierung stimuliert sowie das Überleben dieser Zellen verlängert, vor allem durch eine Hemmung des frühzeitigen, programmierten Zelltods (Apoptose). Jede Form von Sauerstoffmangel (Hypoxie) führt zu einer verstärkten Produktion von EPO und somit zu einer Zunahme der Sauerstofftransportkapazität.

⌦ Wirksamkeit

Die Verordnung von ESAs bei Patienten mit renaler Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämie-bedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Verbesserung der Lebensqualität, Verminderung der Morbidität und Sterblichkeit.

Die Wirksamkeit von ESAs wird bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht im Vergleich zur Nichtgabe oder Placebo und im Vergleich verschiedener Hämoglobinzielwerte dargestellt.

Hämatologisches Ansprechen
Die Gabe von ESAs kann die Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verbessern, Hämoglobin und Hämatokrit steigen an. Dies wurde in neun Studien an Prädialysepatienten, in einer Untersuchung bei Peritonealdialysepatienten und in fünf Studien bei Dialysepatienten bestätigt.

Reduktion der Transfusionsrate
Entsprechend einer Auswertung von drei Studien mit 300 Probanden konnte das relative Risiko des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten (EK) durch die Gabe von ESAs statistisch signifikant um 85 % reduziert werden (RR: 0,15 [95 % KI: 0,05–0,47]).

Hinweise für eine Reduktion der Transfusionsrate ergaben sich ebenfalls bei Prädialysepatienten in der TREAT-Studie, in der die Gabe von EK nur bei 297 Patienten in der Interventionsgruppe (Hämoglobinzielwert > 13 g/dl) im Vergleich zu 496 Patienten in der Placebogruppe notwendig ($p < 0,001$) war.

In einer weiteren Studie waren bei Dialysepatienten mit niedrigem Hämoglobinzielwert (Hb 9,5–11,5 g/dl) 0,66 (95 % KI: 0,59–0,74) Transfusionen pro Jahr und Patient gegenüber 0,26

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

(95 % KI: 0,22–0,32) in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert (Hb 13,5–14,5 g/dl) erforderlich (p = 0,0001).

Beginn der Dialysepflicht
In fünf Untersuchungen wurde weder die Zahl der Patienten, die im Studienzeitraum dialysepflichtig wurden, noch die Dauer bis zum Beginn der Nierenersatztherapie (eine Studie) durch den Gebrauch von ESAs signifikant beeinflusst.

In drei Studien war ein Hämoglobinzielwert < 12 g/dl nicht mit einem erhöhten Risiko für das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz, die ein Nierenersatzverfahren notwendig machte, gegenüber einem Hämoglobinzielwert von > 13 g/dl verbunden.

In der CREATE-Studie (Hb-Zielwerte 10,5-11,5 vs. 13,0-15,0 g/dl) wurden signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert als in der Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert dialysepflichtig (127 vs. 111, p = 0,03). In der CHOIR-Studie (Hb-Zielwerte 11,3 vs. 13,5 g/dl) war ebenso wie in der TREAT-Studie (Zielwerte > 9 g/dl vs. 13,0 g/dl) kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens nachweisbar.

Lebensqualität
Studien zur Lebensqualität, die den Gebrauch von ESAs gegenüber dem Nichtgebrauch oder Placebo bei Dialysepatienten untersuchen, fehlt häufig die Randomisierung oder Verblindung. Außerdem werden sehr unterschiedliche Messverfahren benutzt. Valide Studien könnten nur noch den Einfluss verschiedener Hämoglobinzielwerte auf die Lebensqualität bei Dialysepatienten überprüfen.

In einem Cochrane Review, in dem Studien mit sehr unterschiedlichen Untersuchungsmethoden an Prädialysepatienten zur Lebensqualität ausgewertet wurden, sowie in einer Arbeit bei Dialysepatienten mit dem Kidney Disease Questionnaire und in der CREATE Studie konnte in einzelnen Parametern (z. B. physische Funktionen, Vitalität) eine Erhöhung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit gezeigt werden.

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei Dialysepatienten (n = 596) ohne symptomatische Herzerkrankung zeigte in einer Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert (13,5–14,5 g/dl) Verbesserungen lediglich in einem Energie/Ermüdungsscore gegenüber einer Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert (9,5–11,5 g/dl). Die übrigen 19 untersuchten Variablen zeigten keine Veränderung.

In der CHOIR-Studie (1432 Probanden, durchschnittliche Behandlungsdauer 16 Monate) kam es zu keiner Verbesserung der Lebensqualität in der Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert gegenüber der Gruppe mit einem niedrigen Hämoglobinzielwert. Eine Meta-Analyse von neun Studien, in der der Einfluss höherer angestrebter Hämoglobinzielwerte (> 12 g/dl) mit denen niedriger und mittlerer Hämoglobinzielwerte (Hb 9–12 g/dl) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewertet wurde, bestätigt die Ergebnisse: Die gefundenen Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität werden als gering und klinisch nicht bedeutsam eingestuft.

Die TREAT-Studie (4038 Prädialysepatienten, durchschnittliche Behandlungsdauer 29,1 Monate), welche als einzige Studie doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt wurde und die in oben genannte Meta-Analyse noch nicht eingeflossen ist, zeigt nur eine moderate, klinisch fragliche Verbesserung bezüglich der Verringerung von Fatigue-Symptomen. Die Skalen Vitalität und körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36 weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Weitere Ergebnisse des SF-36 werden in der Publikation nicht berichtet.

Sterblichkeit
In zwei Meta-Analysen und in der TREAT-Studie zeigte sich bei der Behandlung mit ESA vs. kein ESA/Placebo bei Patienten mit renaler Anämie keine Verringerung der Gesamtmortalität. Bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Mortalität konnte in einer Meta-Analyse, in die

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

drei ältere Studien minderer Qualität mit 564 Patienten eingingen, eine signifikante Reduktion festgestellt werden. Dem steht die hochwertige TREAT-Studie mit 4038 Patienten (ausschließlich Prädialysepatienten) gegenüber, die keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität ergab und ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko (1,38–2,68, p < 0,001) zeigte.

Die Behandlung von Patienten mit renaler Anämie zu einem Hämoglobinzielwert > 12 g/dl im Vergleich zu niedrigeren Hämoglobinzielwerten führte zu keinem signifikanten Unterschied sowohl bezüglich der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Letalität. In einer weiteren Meta-Analyse, in der hohe (12–16 g/dl) mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (9,0–12 g/dl) bei nierenkranken Patienten mit und ohne Dialyse untersucht wurden, wurde eine signifikant höhere Gesamtmortalität (RR 1,17 [95 % KI: 1,01–1,35], p = 0,031) in der Gruppe mit dem hohen Hämoglobinzielwert festgestellt.

Hämoglobinzielwerte
Die Frage nach geeigneten Hämoglobinzielwerten wurde in drei Studien bei Patienten, die noch nicht mit einer Nierenersatztherapie behandelt wurden, und in einer Studie bei Dialysepatienten anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Keine dieser Studien konnte ebenso wie zwei Meta-Analysen Vorteile höherer Hämoglobinzielwerte bezüglich Sterblichkeit oder Erreichen einer Dialysepflicht bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit und ohne Dialyse bestätigen. Zwei dieser Studien wurden sogar wegen eines negativen Trends der kardiovaskulären Mortalität in der Gruppe mit höheren Hämoglobinzielwerten abgebrochen.

⌦ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Häufigste unerwünschte Wirkung während der Behandlung mit ESAs ist ein dosisabhängiger Anstieg des Blutdrucks oder die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie. Der Blutdruckanstieg kann medikamentös behandelt werden. Mit den anfangs üblichen sehr hohen Dosen wurden Therapieunterbrechungen wegen schlecht kontrollierter Hypertonie beschrieben. Hypertensive Krisen mit enzephalopathieähnlichen Symptomen (z. B. Kopfschmerzen und Konfusion) und sehr selten generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle traten bei einzelnen Patienten mit normalem oder erniedrigtem Blutdruck auf.

Nach Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit ESAs trat sehr selten (überwiegend nach subkutaner Gabe) infolge der Bildung neutralisierender Antikörper gegen EPO eine isolierte Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA) auf. Daher sind die Fachinformationen der ESAs zu beachten, nach denen bei nachlassender Wirksamkeit neben den anderen möglichen Ursachen (siehe Abschnitt Wirkungen) auch die Retikulozytenzahl sowie ggf. die Anti-EPO-Antikörper zu bestimmen sind und bei Vorliegen einer Erythroblastopenie die Behandlung mit ESAs abzubrechen ist.

Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet. Weiterführende Informationen zu den unerwünschten Wirkungen sind den Fachinformationen zu entnehmen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte die Hämoglobin-Konzentration in der Erhaltungsphase die empfohlene Obergrenze des Hämoglobinzielwertes nicht überschreiten. Ergebnisse der CHOIR- und der CREATE-Studie zeigten, dass bei renaler Anämie eine Anhebung des Hämoglobinzielwertes auf 13 bis 15 g/dl im Vergleich mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (10,5 bis 11,5 g/dl) mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse verbunden sein kann. In die Fachinformationen wurde ein entsprechender Hinweis aufgenommen.

Insbesondere bei Hämodialysepatienten, die eine Tendenz zur Hypotonie aufweisen oder deren arteriovenöse Fisteln Komplikationen aufweisen (z. B. Stenosen, Aneurysmen, etc.),

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

sind Shuntthrombosen aufgetreten. Eine frühzeitige Korrektur des Shunts und eine Thromboseprophylaxe (z. B. Gabe von Acetylsalicylsäure) werden bei dieser Patientengruppe empfohlen.

Hinweise auf ein häufigeres Auftreten von Schlaganfällen (101 versus 53, $p < 0,001$) und venösen Thromboembolien (41 versus 23, $p = 0,02$) zeigte sich unter der Gabe von Darbepoetin bei noch nicht dialysepflichtigen Diabetikern mit renaler Anämie im Vergleich zu Placebo.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Exenatide

(z. B. Byetta ®)

Beschluss vom: 19.06.2008 / 16.10.2008
In Kraft getreten am: 28.11.2008
BAnz. 2008, Nr. 181 vom 27.11.2008, S.4 261

⌦ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Exenatide ist ein Antidiabetikum, welches zur Wirkstoffklasse der Inkretinmimetika gehört.
Der Einsatz von Exenatide sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. Exenatide ist rund drei- bis viermal teurer als die Therapie mit in vergleichenden Studien eingesetzten Insulin-Analoga und rund fünfmal teurer als eine Therapie mit Humaninsulin in der durchschnittlichen, in diesen Studien verwendeten Insulindosierung. Erst ab einer täglichen Dosis von 80 IE Insulin Glargin, 90 IE biphasischem Insulin Aspart oder 120 IE Humaninsulin schneidet Exenatide im Vergleich der Tagestherapiekosten günstiger ab. Exenatide ist somit in der Regel unwirtschaftlich.
Die Zulassung von Exenatide umfasst nicht die Kombination mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika als Metformin oder Sulfonylharnstoffen. Insbesondere für die Kombination mit Glitazonen besteht in Europa keine Zulassung.
Wird bei adipösen Typ-2-Diabetikern mit Lebensstil-Interventionen, maximal tolerierbaren Dosen von Metformin und Gabe eines weiteren oralen Antidiabetikums eine Senkung des HbA1c-Wertes auf unter 7 % nicht erreicht, wird im Allgemeinen empfohlen, mit einer Insulintherapie zu beginnen.
Für Patienten in dieser Phase ihrer Erkrankung wurde in zwei offenen vergleichenden Studien gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Exenatide der zusätzlichen Gabe von Insulin Glargin oder biphasischem Insulin Aspart hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Wertes nicht unterlegen ist. Dies gilt nicht für Patienten mit Versagen der Betazellfunktion oder für Patienten mit ausgeprägter Stoffwechselentgleisung (HbA1c > 11 %).
Die Anwendung von Exenatide ist mit häufigen unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen verknüpft, welche unter Studienbedingungen oft zu Therapieabbrüchen führten (6 % gegenüber < 1 % unter Insulin).
Im Gegensatz zu Insulin und anderen insulinotropen Substanzen, wie Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen, führt Exenatide bei übergewichtigen Studienteilnehmern (mittlerer BMI 30 - 34) zu einer Gewichtsreduktion (mittlere Gewichtsreduktion 1,6 kg bis 2,6 kg in 30 Wochen bzw. 2,5 kg in 52 Wochen). Inwieweit dieser übereinstimmend in allen Studien beobachtete Effekt in der Langzeitanwendung zu einer Risikoreduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führt, muss in Endpunktstudien untersucht werden. Die Erfahrungen in der Behandlung normalgewichtiger Patienten mit einem BMI < 25 sind sehr begrenzt.
Unter Therapie mit Exenatide ist eine Dosistitration mit häufigen Kontrollen der Blutzuckerwerte nicht erforderlich. In mit Insulin vergleichenden Studien unterscheiden sich die Hypoglykämieraten nicht. Wenn Exenatide nur in Kombination mit Metformin gegeben wird, wurde im Vergleich zu Metformin plus Placebo kein Anstieg der Hypoglykämieinzidenz beobachtet (5,3 % versus 5,3 %). Bei Patienten, die aufgrund eingeschränkter intellektueller Fähigkeiten (z. B. Demenz, geistige Behinderung) nicht in der Lage sind, ihre Lebensführung an eine Hypoglykämiegefährdung anzupassen, kann die Verordnung dieser Kombination im Einzelfall notwendig und wirtschaftlich sein. Voraussetzung ist, dass noch kein absoluter Insulinmangel besteht und mit Kombinationen oraler Antidiabetika - ausgenommen Sulfonylharnstoffen - das Therapieziel nicht erreicht werden konnte.
Kontrollierte Langzeitstudien mit klinischen Endpunkten liegen nicht vor, sodass Nutzen und Sicherheit von Exenatide in der Langzeitanwendung unbekannt sind. Sein Stellenwert in der Behandlung des Typ-2-Diabetes ist noch unklar.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

⌦ Kosten

ZAM: Zylinderampullen, Stand: Lauer: 01.08.2008
*Die Kosten von Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen müssen hinzu gerechnet werden.
Bei der Verordnung von Analoginsulinen ist Anlage 10 der Arzneimittelrichtlinie zu beachten.

⌦ Indikation

Exenatide wurde am 20.11.2006 von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMEA) zugelassen und wird seit April 2007 in Deutschland vertrieben.
Exenatide ist zugelassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff-Präparaten bei Patienten, bei denen mit der maximal

Wirkstoff	Dosierung	Tagesthera-pie-kosten	Jahrestherapie-kosten
Exenatide*	2 x tgl. 5 µg	4,15 €	1515,00 €
Exenatide*	2 x tgl. 10 µg	3,94 €	1438,00 €
Analoginsuline, langwirksame, 10 x 3 ml, ZAM	40 IE	1,96 €	715,00 €
Analoginsuline, kombiniert intermediär und schnellwirkend, 10 x 3 ml, ZAM	40 IE	1,68 €	613,00 €
humanes Mischinsulin	40 IE	1,21 € (FB)	442,00 €
humanes NPH Insulin	40 IE	1,21 € (FB)	442,00 €

verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. Exenatide ist nicht zur Monotherapie zugelassen. Exenatide darf nicht eingesetzt werden bei Typ-2-Diabetikern, bei denen aufgrund eines Betazellversagens eine Insulin-Therapie erforderlich ist. Ebenso wenig darf Exenatide bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.
Es liegen keine Erfahrungen vor für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Die Erfahrungen in der Behandlung von älteren Patienten über 75 Jahren sind sehr begrenzt. Die Therapie mit Exenatide wird nicht empfohlen für Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, wie Gastroparese, oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung.
Exenatide ist in einem als Fertigpen erhältlich mit fixen Einzeldosen von 60 x 5 µg oder 60 x 10 µg. Um die Verträglichkeit zu verbessern, sollte die Behandlung zunächst mit der zweimal täglichen Gabe von 5 µg Exenatide subkutan begonnen und mindestens für einen Monat beibehalten werden. Danach kann auf eine Dosis von zweimal täglich 10 µg gesteigert werden. Die Injektionen können zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb von 60 Minuten vor der Morgen- und Abendmahlzeit, die mindestens 6 Stunden auseinander liegen sollen, appliziert werden. Die Injektion darf nicht nach den Mahlzeiten erfolgen. Bei Patienten über 70 Jahren und Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird zu einer konservativen Dosissteigerung geraten.
Wenn Exenatide zusätzlich zu Metformin gegeben wird, kann die Metformin-Dosis unverändert bleiben. Wird Exenatide zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff gegeben, muss eine Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr Kraft.

⌦ Wirkungen

Exenatide gehört zu einer Klasse von Wirkstoffen, die unter dem Namen Inkretinmimetika subsumiert werden. Inkretine sind körpereigene Hormone, die im Gastrointestinaltrakt – provoziert durch die Nahrungsaufnahme – freigesetzt werden und dafür Sorge tragen, dass aus den Betazellen des Pankreas glucoseabhängig Insulin freigesetzt wird. Die Aminosäuresequenz von Exenatide ist teilweise identisch mit der des humanen Glucagon like Peptid (GLP-1). Es aktiviert den humanen GLP-1-Rezeptor und imitiert blutzuckerregulierende Wirkungen von GLP-1. Es hat jedoch im Gegensatz zu GLP-1, welches innerhalb weniger Minuten durch das Enzym Dipeptidyl-Peptidase 4 zu inaktiven Stoffwechselprodukten abgebaut wird, eine deutlich längere Wirkzeit mit einer mittleren Halbwertszeit von 2,4 Stunden.
Exenatide stimuliert glucoseabhängig die Insulinsynthese und -sekretion. Es hemmt die Glucagonsekretion der Alpha-Zellen des Pankreas, wodurch die bei Typ-2-Diabetikern häufig unangemessen erhöhte Glucoseausschüttung aus der Leber gemindert wird. Die gegenregulatorische Glukagonausschüttung bei Hypoglykämie wird dagegen nicht durch Exenatide beeinträchtigt. Exenatide verzögert außerdem die Magenentleerung und reduziert die Nahrungsaufnahme durch ein erhöhtes Sättigungsgefühl und einen verringerten Appetit.

⌦ Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Exenatide wurde durch drei ähnlich konzipierte randomisierte, placebokontrollierte Wirksamkeitsstudien über 30 Wochen und zwei vergleichende Studien zu Insulin über 26 und 52 Wochen belegt.
In die drei placebokontrollierten Studien über 30 Wochen waren insgesamt 1446 adipöse Typ-2-Diabetiker (durchschnittlicher BMI 34) eingeschlossen, die unter oralen Antidiabetika keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreichten (durchschnittlicher HbA1c 8,4 %). Sehr schlecht eingestellte Typ-2-Diabetiker wurden ausgeschlossen (HbA1c > 11 %). In allen drei Studien wurden entweder 5 oder 10 µg Exenatide oder Placebo zusätzlich zu Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen gegeben.
Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil Patienten mit HbA1c-Werten < 7 % und die Veränderung des Körpergewichtes. Die kombinierte Auswertung aller drei Studien ergab eine signifikante, klinisch relevante dosisabhängige Reduktion des HbA1c-Wertes um 0,6 % in der niedrigeren und um 0,9 % in der höheren Dosierung. Einen HbA1c-Wert von < 7 % erreichten 29,6 % in der niedrigeren und 33,6 % in der höheren Dosierung.
Weiterhin kam es in allen drei Studien zu einer Gewichtsreduktion. Bei kombinierter Auswertung nahm das Körpergewicht um 1,4 kg in der niedrigeren und 1,9 kg in der höheren Dosierung ab.
Bei Patienten, die an den offenen Verlängerungen dieser Studien über zwei Jahre teilnahmen und in dieser Phase 10 µg Exenatide injizierten, hielt der gewichtsreduzierende Effekt an und die Senkung des HbA1c-Wertes konnte erhalten werden. Nach 2 Jahren betrug die durchschnittliche Gewichtsreduktion bei diesen Patienten 4,7 kg. Allerdings waren die Abbruchraten hoch. 46 % der Patienten der 2-Jahres-Kohorte beendeten die Behandlung in der Verlängerungsphase.
In zwei der genannten Studien erfolgte die Kombination von Exenatide mit einer oralen Monotherapie. Dies entspricht nicht der üblichen Vorgehensweise bei Versagen einer Monotherapie mit oralen Antidiabetika. Empfohlen und üblich ist zunächst die Kombinationstherapie mit einem weiteren oralen Antidiabetikum. In Einzelfällen ist bei nur geringer Überschreitung der Interventionsgrenze (HbA1c > 7%) auch eine Kombination aus drei oralen Antidiabetika zielführend. Studien zur Kombination von Exenatide mit drei oralen Antidiabetika liegen bislang nicht vor.
In zwei offenen vergleichenden Nichtunterlegenheitsstudien über 26 und 52 Wochen wurden 1056 adipöse Typ-2-Diabetiker (BMI 30 - 31) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter maximal effektiver Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen (HbA1c 8,2 % - 8,6 %)

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

randomisiert - entweder zusätzlich mit Exenatide oder Insulin Glargin (Lantus®) bzw. biphasischem Insulin Aspart (Novomix 30®) - behandelt.
In beiden Studien führte Exenatide zu einer mit Insulin vergleichbaren Absenkung des HbA1c-Wertes (Exenatide – 1,1 % versus Insulin Glargin – 1 %; Exenatide – 1,04 % versus biphasischem Insulin Aspart – 0,89 %).
Angesichts des offenen Designs dieser Studien und der geringen Dosierungen in den mit Insulin behandelten Therapiearmen (gegen Studienende durchschnittlich 25 IE Insulin Glargin und 24 IE biphasisches Insulin Aspart) ist nach Bewertung der EMEA allerdings nicht sicher auszuschließen, dass die Insulintherapie intensiviert und eine stärkere HbA1c-Senkung unter Insulin hätte erreicht werden können.
In beiden Studien nahmen die Patienten unter Exenatide signifikant an Gewicht ab (- 2,3 kg nach 26 Wochen, -2,5 kg nach 52 Wochen), während die Patienten mit Insulin an Gewicht zunahmen (+ 1,8 kg nach 26 Wochen, + 2,9 kg nach 52 Wochen).
Anhand selbst gemessener 7-Punkt-Blutzuckertagesprofile waren unter Exenatide geringere postprandiale Blutzuckerexkursionen festzustellen, während unter Insulin die präprandialen Blutzuckerkonzentrationen niedriger waren. Die mittleren täglichen Blutzuckerkonzentrationen waren unter Insulin und Exenatide vergleichbar.
Untersuchungen an Subgruppen einiger Studien wiesen anhand von Surrogat-Parametern auf eine verbesserte Betazell-Funktion hin. Es ist unklar, welche klinische Relevanz dieser Beobachtung zukommt.

Zusammengefasst führte Exenatide in einer Dosis von 10 µg in allen Studien zu einer HbA1c-Senkung um 0,8 % bis 1,1 %. Übereinstimmend zeigte sich in allen Studien ein anhaltender gewichtsreduzierender Effekt, der, wenn auch etwas weniger stark ausgeprägt, auch bei Patienten beobachtet wurde, die nicht unter gastrointestinalen Nebenwirkungen zu leiden hatten. Es handelt sich somit um einen unabhängigen Effekt, der nur zum Teil durch die häufig auftretende Übelkeit erklärt ist.
Methodisch hochwertige Studien zur Patientenzufriedenheit unter Exenatide sind nicht verfügbar.

⌦ Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die Sicherheit von Exenatide wurde bisher an ca. 3000 Patienten evaluiert, die im Mittel über 13,7 Wochen behandelt wurden. Dies wird von der EMEA in Anbetracht einer häufig über Jahrzehnte behandlungsbedürftigen Erkrankung als geringe, aber in Verbindung mit einer gezielten Überwachung nach Zulassung letztlich ausreichende Erfahrung angesehen.
Die häufigste Nebenwirkung unter Exenatide waren gastrointestinale Beschwerden. Zeitweise klagen 50 % der Patienten über Übelkeit, 19 % über Erbrechen und 13 % über Durchfall. Diese unerwünschten Wirkungen nahmen unter fortgesetzter Behandlung an Häufigkeit und Schwere ab. Jedoch gaben am Ende der drei placebokontrollierten 30-Wochen-Studien immer noch 10 % der Patienten an, unter Übelkeit zu leiden. Dies führte bei 6 % aller in Studien mit Exenatide behandelten Patienten zum Behandlungsabbruch.
Die Hypoglykämierate unter Exenatide ist überwiegend abhängig von dem gleichzeitigen Gebrauch von Sulfonylharnstoffen. Eine Dosisreduktion der Sulfonylharnstoffe mindert das Risiko. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien ist niedrig.
Exenatide ist als Eiweißkörper potenziell immunogen. 38 % der Patienten, die an den placebokontrollierten 30-Wochen-Studien teilnahmen, entwickelten niedrige Antikörpertiter, die keinen Einfluss auf die Nebenwirkungsraten oder die Blutzuckerkontrolle hatten. Zusätzliche 6 % hatten nach 30 Wochen höhere Antikörpertiter. Bei der Hälfte dieser Patienten zeigte Exenatide keine Wirksamkeit.
Lokalreaktionen an der Injektionsstelle waren unter Exenatide häufiger als unter Insulin oder Placebo (5,1 % versus 3 %). Diese waren meist gering ausgeprägt und führten nicht zum Absetzen der Therapie.
Nach Markteinführung wurden einige Fälle von akuter Pankreatitis berichtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis (andauernde, schwere abdominale Schmerzen) informiert werden. Ein Abklingen der Pankreatitis nach Absetzen von Exenatide und symptomatischer Behandlung wurde beobachtet. Weiterhin gab

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

es Spontanberichte über Veränderungen der Nierenfunktion, einschließlich akutes Nierenversagen, das in manchen Fällen eine Hämodialyse erforderlich machte, und Verschlechterung eines chronischen Nierenversagens sowie Hautausschläge mit Pruritus und sehr selten anaphylaktische Reaktionen.
Exenatide verzögert die Magenentleerung. Ausmaß und Geschwindigkeit der Absorption anderer Medikamente können hierdurch vermindert werden. Medikamente mit enger therapeutischer Breite oder Medikamente, bei denen bestimmte Mindestkonzentrationen erreicht werden müssen, sollten deshalb mindestens eine Stunde vor der Injektion oder vier Stunden nach der Injektion eingenommen werden. Medikamente, die mit einer Mahlzeit eingenommen werden sollen, können zu einer Mahlzeit gegeben werden, zu der keine Injektion von Exenatide erfolgt (z. B. Mittagessen). Es wird empfohlen

- Antibiotika mindestens 1 Stunde vor der Injektion einzunehmen.
- Das Gleiche gilt für magensaftresistente Arzneimittelzubereitungen (z. B. Protonenpumpeninhibitoren).
- Für Kumarinderivate werden zu Therapiebeginn und während der Dosiserhöhung von Exenatide engmaschige Laborkontrollen empfohlen.
- Unter Therapie mit CSE-Hemmern sollten die Blutfettwerte regelmäßig kontrolliert werden, da eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.

Bei Frauen, die schwanger werden wollen oder bereits sind, soll die Behandlung mit Exenatide abgebrochen werden und durch Insulin ersetzt werden.

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.

Diese Anlage-Version ist nicht mehr in Kraft

Eine Behandlung asymptomatischer, z.B. in Familienuntersuchungen identifizierter Gendefektträger 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. Lauertaxe 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 Mangelerscheinungen“, eine „Verbesserung der Knochenmineralisation“ und eine „Verbesserung von Kachexie und Verfall bei Kindern“. Das Ansprechen der Knochenveränderungen ist weniger regelhaft und z.T. deutlich verzögert zu beobachten.
Alglucerase wurde ab 1998 von dem rekombinanten Produkt Imiglucerase (Cerezyme®) 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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

I.U./kg Körpergewicht) und verkürzten Applikationsintervallen (3x / Woche). Die Spanne der in Studien / Anwendungsbeobachtungen eingesetzten Dosierungen reicht von 14 I.U./kg Körpergewicht / 4 Wochen bis zu 120 I.U./kg Körpergewicht / 4 Wochen.
Die Beurteilung der Ergebnisse wird international kontrovers diskutiert. Anders als z.B. in den Niederlanden oder in Israel wurde in deutschen Zentren z.T. auch in der Dauertherapie die Hochdosistherapie bevorzugt. In einer „Empfehlung der deutschen Therapiezentren“ aus dem Jahr 2000 werden - abhängig von der Manifestation - mittlerweile Dosierungen in einem Spektrum von 20-60 I.U. pro kg Körpergewicht alle 2 Wochen vorgeschlagen.
Randomisierte kontrollierte Studien zur Dosishöhe und zu den verschiedenen Intervallen liegen nicht vor. Dass derartige Studien grundsätzlich möglich sind, zeigt die einzige publizierte randomisierte Studie, die den Beleg der Gleichwertigkeit von Alglucerase und Imiglucerase als Ziel hatte.
Eine im Jahr 2000 publizierte, nicht randomisierte, vergleichende Studie (10 vers. 60 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen) des NIH ergab Hinweise auf einen unteren Schwellenwert von 10-15 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen für eine Wirksamkeit der Enzymsubstitutionstherapie bezogen auf die nichtskelettale Symptomatik. Die Hochdosistherapie, die ein rascheres klinisches Ansprechen zeigte, soll danach eher bei aggressiven Verläufen erwogen werden.
Das Vorliegen einer potentiell reversiblen, deutlichen Skelettmanifestation wird von vielen Autoren und in der Fachinformation als Begründung für eine initiale Hochdosistherapie mit ggf. nachfolgender Dosisreduzierung gesehen. Eine nationale und internationale Analyse der pathogenetisch entscheidenden Knochenmarksveränderungen mittels MRT ergab allerdings keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Dosis und Ansprechen der Knochenmarksveränderungen.

⌦ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Infliximab bei Rheumatoider Arthritis

(z.B. Remicade®)

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

⌦ Indikation

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

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

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

⌦ Wirkungen

Der monoklonale, human-murine Antikörper bindet mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von Tumornekrosefaktor alpha (TNFα), aber nicht an Lymphotoxin-α (TNFβ). Infliximab bildet rasch stabile Komplexe mit menschlichem TNFα, ein Vorgang, der mit der Hemmung von TNFα-Bioaktivität einhergeht. Neben der nachweisbaren Reduktion von TNFα 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 Gelenkzerstörung) 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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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. Folinsäure) 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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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 Spondarthritiden (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,- €)

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Leflunomid

(z. B. Arava®)

Beschluss vom: 16.08.2007 / 15.05.2008
In Kraft getreten am: 21.12.2007 / 03.09.2008
BAnz. 2007, Nr. 238 vom 20.12.2007, S. 8 316 / BAnz. 2008, Nr. 132 vom 02.09.2008, S. 3 216

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Rheumatoide Arthritis

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) sollten möglichst frühzeitig mit Basistherapeutika (Basistherapeutikum = Disease Modifying Antirheumatic Drug = DMARD) behandelt werden, um die Entwicklung von Funktionseinschränkungen zu vermeiden.
Ein engmaschiges Monitoring der Krankheitsaktivität unter Therapie mit DMARDs ist wichtig für die Prognose der Erkrankung. Ein unzureichendes Ansprechen sollte umgehend zu Therapie-Modifikationen führen.
Bei früher RA sind Methotrexat (MTX) und Sulfasalazin (SSZ) sowohl hinsichtlich ihres Effektivitäts- und Toxizitätsprofils als auch unter wirtschaftlichem Aspekt DMARDs der ersten Wahl. Chloroquin, Auranofin und Hydroxychloroquin werden bei früher RA als schwächer wirksam eingeschätzt als MTX, SSZ, parenterales Gold, Ciclosporin und Penicillamin.
Leflunomid ist dagegen bisher nicht untersucht bei Patienten im frühen Stadium der RA.

In fortgeschritteneren Krankheitsstadien hat sich Leflunomid als ähnlich wirksam erwiesen wie MTX oder SSZ (s.u. Abschnitt Wirksamkeit). Unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten bietet es sich als Mittel der zweiten oder dritten Wahl an.
Bei therapierefraktären Verläufen kann sein Einsatz erwogen werden bevor auf einen TNF Alpha Blocker umgestellt wird.

Die Überlegenheit einer Kombination von Leflunomid mit einem Tumornekrosefaktor (TNF) Alpha Blocker gegenüber einer TNF Alpha Blocker Monotherapie ist durch randomisierte kontrollierte Studien nicht belegt. Vergleichende Studien zur Kombination von TNF Alpha Blockern mit MTX gibt es nicht. Es ist bisher kein TNF Alpha Blocker explizit für eine Kombinationstherapie mit Leflunomid zugelassen.
Bei ungesichertem Nutzen und erhöhtem Risiko für toxische Nebenwirkungen ist eine Kombinationstherapie von Leflunomid mit TNF Alpha Blockern in der Regel unwirtschaftlich. Für den Fall einer Unverträglichkeit von MTX auch in niedrigeren Dosierungen bzw. Vorliegen von Kontraindikationen, die den Einsatz von MTX ausschließen, sind die TNF Alpha Inhibitoren Adalimumab und Etanercept auch als Monotherapie zugelassen. Bei Versagen einer Therapie mit TNF Alpha Blockern stehen für diese Situation zugelassene Biologicals wie Abatacept oder Rituximab zur Verfügung.

Psoriasis-Arthritis

Die Wirkung aller bisher untersuchten DMARDs bei der Psoriasis-Arthritis wird generell als gering bis mittelmäßig eingeschätzt. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis konnte für kein DMARD in dieser Indikation eine Verzögerung der Progression von Gelenkdestruktionen belegt werden. Es existieren bisher keine vergleichenden Studien von Leflunomid mit anderen Basistherapeutika zur Wirksamkeit bei Psoriasis-Arthritis.
Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die gleichzeitig systemisch behandlungsbedürftige Hautläsionen aufweisen, sollten primär mit MTX oder Ciclosporin behandelt werden, da bei diesen Substanzen eine gute Wirksamkeit nicht nur bezüglich der dermatologischen Symptome, sondern auch bezüglich der arthritischen Symptome belegt ist.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Kosten

Vergleich der Jahrestherapiekosten verschiedener DMARDs und TNF Alpha Blocker:

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

Preisstand 01.07.2007, berücksichtigt wurde die jeweils größte verfügbare Packungsgröße
* Berechnung erfolgte auf Basis von Festbeträgen, Generika unterhalb Festbetrag verfügbar
Weitere Informationen finden Sie in den Therapiehinweisen zu TNF Alpha Inhibitoren.
Die Preiskalkulation von Infliximab erfolgte auf der Basis eines Patienten mit einem Standardgewicht von 70 kg."

Diese A

⌦ Indikation

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum. Es ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit aktiver rheumatoider Arthritis und aktiver Psoriasis-Arthritis.
Eine Zulassung für die Indikation der juvenilen rheumatoiden Arthritis wurde von der EMEA im November 2005 abgelehnt.

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

Bei Psoriasis-Arthritis beträgt die Erhaltungsdosis 20 mg täglich.

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

⌦ Wirkungen

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

⌦ Wirksamkeit

Rheumatoide Arthritis

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

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

In der hauptsächlich in Europa durchgeführten Studie MN 302/ MN 304 und der nordamerikanischen Studie US 301 wurden Leflunomid vs. MTX bzw. Leflunomid vs. MTX vs. Placebo untersucht.
In MN 302/ MN 304 (1-Jahreskohorte = 999; 2-Jahreskohorte = 612) waren die ACR 20 Responder-Raten der 1-Jahreskohorte unter MTX signifikant höher. Dieser Unterschied blieb im zweiten Jahr numerisch bestehen, war aber nicht mehr signifikant.
Bezogen auf den Funktionsstatus gemessen am Health Assessment Questionaire (HAQ) war MTX dem Leflunomid in der 1-Jahreskohorte ebenfalls überlegen. Der Unterschied war in der 2-Jahreskohorte nicht mehr signifikant.
Die Auswertung radiologischer Befunde von 64% der Patienten nach dem Larsen-Score ergab in beiden Behandlungsgruppen im ersten Jahr eine geringe Progression der radiologischen Veränderungen. Im zweiten Jahr wurde unter MTX eine Verminderung, unter

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Leflunomid keine weitere Progression der radiologisch erkennbaren Gelenkschäden beobachtet. Der Unterschied zugunsten MTX war statistisch signifikant.
Im Gegensatz zur europäischen Studie waren in der nordamerikanischen Studie US 301 (1-Jahreskohorte = 482; 2-Jahreskohorte = 235) die ACR Responder-Raten in der ITT-Analyse unter MTX und Leflunomid statistisch nicht unterschiedlich.
Der Funktionsstatus - gemessen am HAQ - war dagegen sowohl in der 1- als auch in der 2-Jahreskohorte signifikant gebessert bei den mit Leflunomid gegenüber MTX behandelten Patienten.
Die Auswertung radiologischer Befunde von 73% der Patienten nach dem Sharp-Score ergab eine Verlangsamung der Progression unter Leflunomid und MTX gegenüber Placebo. Dieser Effekt war unter Leflunomid und MTX ähnlich stark ausgeprägt (Veränderung des Sharp-Scores in der 1 Jahreskohorte 0,53 Leflunomid vs. 0,88 MTX vs. 2,16 PL, Leflunomid vs. MTX p=0,05, Veränderung des Sharp-Scores in der 2-Jahreskohorte 1,6 Leflunomid vs. 1,2 MTX p=0,65).

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

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

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

In randomisierten klinischen Studien wurden bisher die Kombinationen von Leflunomid mit MTX und SSZ untersucht. Eine Überlegenheit dieser Kombinationstherapien gegenüber einer Monotherapie mit Leflunomid wird durch diese Studien nicht belegt.
Kombinationsbehandlungen mit Biologika sind nicht ausreichend untersucht. Hierzu existieren bisher nur retrospektive und prospektive Fallserien mit überwiegend kleiner Fallzahl.

Diese Anlagen-Version ist nicht.

Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit von Leflunomid bei Psoriasis-Arthritis wurde in einer randomisierten kontrollierten doppel-blinden multizentrischen Studie bei 188 Patienten untersucht. Primärer Endpunkt war eine Verbesserung in mindestens 2 Komponenten des PsARC ohne Verschlechterung anderer Komponenten (PsARC = Psoriasis Arthritis Treatment Response Criteria, enthalten als Komponenten die Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke sowie die globale Einschätzung von Behandler und Patient). Nach sechs Monaten erwies sich Leflunomid gegenüber Placebo überlegen hinsichtlich der Linderung arthritischer Symptome (Verbesserung des PsARC betrug 59 % unter Leflunomid vs. 29,7 % unter Placebo).
Die Wirkung auf Hautläsionen und den Funktionsstatus war zwar statistisch signifikant wurde aber von der EMEA klinisch nur als mäßig bedeutsam gewertet.

Eine 75%ige Besserung des PASI (Psoriasis Area and Severity Index), welche als klinisch relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments in der Psoriasis-Therapie gilt, erreichten nur 17 % der Studienteilnehmer.
Vergleichende Studien zu anderen zugelassenen Arzneimitteln (z.B. MTX) liegen nicht vor.

⌦ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Pharmakologisch zeichnet sich Leflunomid durch eine lange Halbwertszeit und eine bis zu zwei Jahre anhaltende Verweildauer des aktiven Metaboliten im Organismus aus. Dies muss bei Umstellungen auf andere potentiell toxische DMARDs beachtet werden. Bei der Anwendung der Substanz sind die Empfehlungen zur Therapiesicherheit strikt zu beachten. Gegebenenfalls muss ein Auswaschverfahren mit Cholestyramin erfolgen.
Leflunomid verursacht vermutlich schwerwiegende fetale Schädigungen und ist deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen, die schwanger werden wollen, müssen die Therapie beenden und entweder ein Auswaschverfahren anwenden oder eine Wartezeit bis zu 2 Jahren einhalten. Erst wenn nachweislich die Plasmakonzentrationen unter 0,02 mg/l liegen, besteht kein teratogenes Risiko mehr.

Überwiegend traten Nebenwirkungen in der Anfangsphase der Therapie auf. Sie führten in Studien bei 14% - 22% der Patienten zum Therapieabbruch. Nebenwirkungen, die in Studien häufiger zum Therapieabbruch führten, waren Durchfall, Übelkeit, Transaminasenerhöhung, reversible Alopezie und Hypertonie.
Eine Hypertonie oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie, welche unter Leflunomid in 6% – 11% der Fälle und damit 2 – 3mal häufiger als in den Vergleichsgruppen auftrat, manifestierte sich nicht selten erst im zweiten Behandlungsjahr.
Nach Fachinformation ist Leflunomid u. a. kontraindiziert bei:
- eingeschränkter Leberfunktion,
- schwerem Immundefekt,
- schweren Infektionen,
- deutlich eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie, die andere Ursachen haben als die rheumatoide Arthritis,
- schwerer Hypoproteinämie,
- mittlerer bis schwerer Niereninsuffizienz sowie
- schwangeren oder stillenden Frauen und
- Frauen, die keinen ausreichenden Empfängnisschutz praktizieren.

Hepatoxizität

Die EMEA hatte 2001 auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko schwerwiegender hepatotoxischer Reaktionen unter Leflunomid hingewiesen und zunächst ein monatliches Monitoring der Leberwerte in den ersten 6 Monaten einer Behandlung mit Leflunomid empfohlen. 2003 wurde eine Erhöhung der Frequenz auf 2-wöchentliche Kontrollen empfohlen.
Nachbeobachtungen der Zulassungsstudien bis zu 5 Jahren sowie klinische Studien zu Kombinationen von Leflunomid mit MTX oder SSZ zeigen, dass Leflunomid mit einer relevanten Erhöhung der Leberenzyme (größer 3x Norm) bei 1,5 – 4,4 % der Patienten verbunden ist. Diese waren jedoch im Verlauf nach Dosisreduzierung oder Abbruch der Behandlung reversibel.
Eine Auswertung der Aetna-US-Datenbank (retrospektive Kohortenanalyse von ca. 40.000 RA-Patienten) ergab für hepatozelluläre Nekrosen Inzidenzen unter Leflunomid von 2,4 pro 10.000 Patientenjahre (1 Fall bei 2.633 Pat.) und unter MTX von 0,6 pro 10.000 Patientenjahre (2 Fälle bei 9.514 Pat.).
Weitere Auswertungen großer Datenbanken amerikanischer Krankenversicherungen und nationaler Register von Rheumapatienten durch die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) 2003 bestätigten die insgesamt geringe Rate ernsthafter, stationär behandlungsbe-

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

dürftiger hepatotoxischer Reaktionen von ca. 2 pro 10.000 Patientenjahre, die sich nicht signifikant von den Raten anderer DMARDs wie MTX unterscheidet.
Nach Prüfung der in spontanen Meldesystemen berichteten Einzelfällen von akutem Leberversagen kommt die FDA zu dem Schluss, dass nur vereinzelt ein Zusammenhang mit Leflunomid wahrscheinlich war. Angesichts dieses sehr geringen, jedoch lebensbedrohlichen Risikos ist eine sorgfältige Überwachung der Leberwerte entsprechend den Empfehlungen der EMEA auch weiterhin notwendig. Dies gilt besonders bei Kombination mit weiteren hepatotoxischen Substanzen, wie z. B. MTX. Bei Erhöhung der Leberenzyme auf das Zweifache der Norm sollte eine Dosisreduzierung auf 10 mg Leflunomid, bei Persistenz oder Erhöhung über das Dreifache der Norm muss ein Therapieabbruch mit Auswaschverfahren erfolgen.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Montelukast
(Singulair®)

Beschluss vom: 19.01.2012
BAnz AT 30.04.2012 B 3
In Kraft getreten am: 01.05.2012

⌦ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Therapie der ersten Wahl des Asthmas ist im Erwachsenenalter die Kombination von inhalativen Kortikosteroiden (ICS) mit langwirksamen Betasympathomimetika, wenn ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Es stehen neben der Erhöhung der ICS-Dosis weitere Alternativen zur Verfügung. Die Auswahl richtet sich in primär nach dem Nebenwirkungsprofil und sekundär nach dem Preis.
Montelukast verteuert die Therapie erheblich und ist von daher nur angezeigt, wenn eine Monotherapie mit ICS nicht ausreichend ist oder eine Kombinationstherapie von ICS mit langwirksamen Betasympathomimetika nicht in Betracht kommt. Der Einsatz ist nur wirtschaftlich in Kombination mit ICS, wenn eine Monotherapie mit ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Montelukast ist im Erwachsenenalter weder zur Behandlung des Asthmas - auch nicht des Belastungs-asthmas - noch der saisonalen allergischen Rhinitis als Komorbidität des Asthmas Therapie der ersten Wahl.
Der Einsatz von Montelukast als Monotherapie des Asthmas ist ab einem Alter von 15 Jahren nicht zugelassen. Das Gleiche gilt für schwergradiges persistierendes Asthma in allen Altersstufen und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).
Vor dem Hintergrund, dass eine Überlegenheit gegenüber ICS bei Kindern nicht belegt ist und auch das Längenwachstum in der Regel nur unerheblich verzögert wird bei ansonsten vergleichbaren Nebenwirkungen, ist die Monotherapie mit Montelukast im Alter zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma nur indiziert, wenn die Kinder nicht in der Lage sind, Kortikosteroide zu inhalieren oder Nebenwirkungen auftreten, wie zum Beispiel ein erheblich verzögertes Längenwachstum, die gegen den Einsatz von ICS sprechen. Dies entspricht der aktuellen Zulassung des Arzneimittels. Angesichts der heutigen Möglichkeiten zur Inhalation dürfte diese Ausnahme sehr selten sein.
Für alle Altersgruppen gilt, dass beim Belastungsasthma der hohe Preis in der Regel nur gerechtfertigt ist bei Unverträglichkeit gegen inhalative kurzwirksame Betasympathomimeti-ka.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

⌦ Kosten (Stand: 01.01.2008)

Erwachsene

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

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

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

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Kinder

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Preisstand Lauertaxe 1. Januar 2008)

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

⌦ Indikation

Montelukast ist zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem ICS nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen Betasympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.
Es kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten ICS bei Patienten zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierenden Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit systemischen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, ICS anzuwenden.
Bei den Patienten ab 15 Jahren, für die Montelukast bei Asthma angezeigt ist, können die 10-mg-Filmtabletten auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern.
Außerdem kann Montelukast zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.
Die Dosierung für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren mit Asthma oder mit allergischer Rhinitis und Asthma beträgt eine 10-mg-Filmtablette täglich am Abend. Bei Kindern zwischen 6 und 14 Jahren liegt die Dosis bei einer 5-mg-Kautablette, für Kinder von 2 bis 5 Jahren bei einer 4-mg-Kautablette und für Kinder zwischen 6 Monaten und 5 Jahren beträgt sie einen Beutelinhalt mit 4 mg Granulat.

⌦ Wirkungen

Montelukast ist eine oral wirksame Substanz, die sich mit hoher Affinität und Selektivität an vorhandene Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT) bindet.
Cysteinyl-Leukotriene werden von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzt, die sich an in den Atemwegen des Menschen vorhandenen CysLT binden und dort u. a. eine Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten bewirken.

⌦ Wirksamkeit

In Studien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass unter Montelukast die klinische Wirkung von ICS verstärkt werden kann (% Veränderung zum Ausgangswert für inhalatives Beclometason in Kombination mit Montelukast vs. Beclometason für FEV1: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an Betaagonisten: –8,70 % vs. +2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 µg zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) konnte für Montelukast zwar ein initial rascheres Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen werden, jedoch war der Therapieeffekt unter Beclometason über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer im Durchschnitt größer (% Veränderung zum Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason für FEV1: 7,49 % vs. 13,3 % bzw. Bedarf an Betaagonisten: –28,28 % vs. –43,89 %). Allerdings erreichte ein hoher Prozentsatz der mit Montelukast behandelten Patienten ähnliche klinische Resultate wie die mit Beclometason behandelten Patienten. So erzielten 50 % der mit Beclometason und 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV1 von ca. 11 % und mehr.
Untersuchungen, die Montelukast/ICS vs. ICS in einer höheren Dosierung ausschließlich bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Asthma geprüft haben, liegen nicht vor.
Unter der Kombination von Montelukast und ICS konnte die ICS-Dosis bei Erhalt der Symptomkontrolle stärker reduziert werden als unter ICS-Monotherapie. Aussagen darüber, ob die Absenkung der ICS-Dosis zu einer Verminderung der ICS-spezifischen Nebenwirkungen führt, lassen sich aus den Studien nicht treffen. Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass unter der zusätzlichen Therapie mit Montelukast orale Kortikosteroide reduziert werden können.
Bei dem Vergleich Montelukast zu Salmeterol (beide in Kombination mit ICS) zeigen sich bezüglich der Wirksamkeit Vorteile für die Kombinationstherapie mit Salmeterol. Dies betraf

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

die Asthmasymptomatik, gemessen an der Wirkung auf die Symptome bei Tag, beim nächtlichen Erwachen und den symptomfreien Tagen. Auch das Risiko einer Exazerbation war unter Montelukast-Kombinationstherapie gegenüber Salmeterol-Kombinationstherapie erhöht. Die Zahl der Krankenhausaufnahmen, der Arztbesuche und die Lebensqualitätsuntersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede. Eine endgültige vergleichende Bewertung der potenziell schädlichen Effekte von Montelukast und Salmeterol ist wegen des Fehlens dezidierter Sicherheitsstudien nicht möglich. Die Nutzen-Schaden-Abwägung ergibt keine eindeutige Überlegenheit oder Unterlegenheit von Montelukast im Vergleich zu Salmeterol.
Der Nutzen von Montelukast im Vergleich zu Formoterol als weiterem Beta-2-Rezeptoragonisten oder zu Theophyllin, die ebenfalls als additive Therapie zu ICS empfohlen werden, sowie zu Cromonen kann aus Mangel an direkten Vergleichsstudien nicht bewertet werden.
Beim Belastungsasthma und der allergischen Rhinitis ist eine Überlegenheit gegenüber Mitteln, die dem allgemein anerkannten Stand entsprechen, in direkt vergleichenden Studien nicht belegt. Der therapeutische Stellenwert ist unklar.
Bei Kindern wurden direkt vergleichende Studien zwischen einer Monotherapie mit Montelukast und ICS durchgeführt. Garcia zeigte über 52 Monate eine statistische Nichtunterlegenheit im Hinblick auf die Rate asthmafreier Tage (Montelukast 84 % vs. Fluticason 86,7 %). Allerdings erlitten mehr Kinder Asthmaattacken unter Montelukast und benötigten auch häufiger systemische Kortikosteroide. Für sekundäre Zielparameter wie FEV1, Gebrauch von Betaagonisten und Lebensqualität zeigen sich Vorteile für ICS. In die gleiche Richtung zeigt die Untersuchung von Sorkness, die nach 48 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit für asthmafreie Tage von Fluticason gegenüber Montelukast belegt, allerdings keine Überlegenheit der Kombination von Fluticason und Salmeterol gegenüber einer Monotherapie mit Montelukast zeigt. Eine weitere Untersuchung, allerdings lediglich mit einer Beobachtungsdauer von 12 Wochen, sowie eine Cross-over-Studie bestätigen ebenfalls Vorteile für ICS bei vergleichbaren Nebenwirkungen. Szefler untersuchte Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren und fand, dass 23 % der Kinder ausschließlich auf Fluticason und nur 5 % ausschließlich auf Montelukast ansprachen. Primärer Auswertungspunkt war die FEV1. Die Längenwachstumsrate betrug nach 52 Wochen 0,41 cm mehr unter Montelukast im Vergleich zu inhalierten 100 µg/Tag Fluticason, nach 48 Wochen im Vergleich zu Fluticason 200 µg/Tag 0,40 cm und 0,81 cm mehr nach 56 Wochen als unter inhaliertem Beclometason in einer Dosis von 400 µg/Tag.

⌦ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe dieser Arzneimittel ist Montelukast kontraindiziert.
Die 4-mg- und 5-mg-Kautabletten enthalten Aspartam, aus welchem im Körper Phenylalanin freigesetzt wird. Patienten mit Phenylketonurie sollten berücksichtigen, dass eine 4-mg-Kautablette eine 0,674 mg und eine 5-mg-Kautablette eine 0,842 mg entsprechende Menge Phenylalanin pro Dosis enthält. Patienten mit einer der seltenen Erbkrankheiten Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dürfen Montelukast 10-mg-Filmtabletten nicht einnehmen.
Die häufigsten Nebenwirkungen zwischen 1 % und 10 % sind Kopf- und Bauchschmerzen, alle anderen Nebenwirkungen traten in weniger als 1 % der Fälle auf. In seltenen Fällen kann bei Patienten unter der Therapie mit Antiasthmatika, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Zeichen einer Vaskulitis wie bei Churg-Strauss-Syndrom auftreten.
Nach Markteinführung und im Rahmen von klinischen Studien wurden akute Überdosierungen mit Montelukast berichtet. Darunter sind Berichte über Erwachsene und Kinder mit einer Dosis bis zu 1000 mg (ca. 61 mg/kg für ein Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und Labor-Parameter entsprachen dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. In den meisten Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Montelukast und umfassten Bauch-

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

schmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen und psychomotorische Hyperaktivität.
In Tierversuchen war Montelukast weder karzinogen noch mutagen oder teratogen. Montelukast sollte jedoch nicht während der Schwangerschaft und der Stillzeit eingesetzt werden, außer wenn es als absolut erforderlich erachtet wird.
Patienten mit Analgetika-Intoleranz müssen auch unter der Behandlung mit Montelukast die Einnahme von ASS und anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika vermeiden.
Die Kautabletten sollten 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.
Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von 4 mg Granulat Montelukast bei Kindern unter 6 Monaten wurden bislang nicht untersucht. Das Gleiche gilt für die 4-mg-Kautabletten bei Kindern unter 2 Jahren.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Natalizumab
(z. B. Tysabri®)

Beschluss vom: 16. Oktober 2009
In Kraft getreten am: 10. April 2009
BAnz. 2009, Nr. 55 vom 9. April 2009, S. 1 304

⌦ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Natalizumab über einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren hinaus sind keine Studien publiziert. Vergleichsstudien zwischen Natalizumab und etablierten Basistherapeutika bei MS (Interferon beta, Glatiameracetat) bzw. Mitoxantron in der Eskalationstherapie liegen nicht vor.

Natalizumab hat wegen des Risikos der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML), einer opportunistischen Virusinfektion, welche gewöhnlich zum Tod oder zu einer schweren Behinderung führt, und anderen gravierenden unerwünschten Begleitwirkungen eine streng zu beachtende enge Zulassung erhalten.

Natalizumab ist ausschließlich für die Monotherapie zugelassen und nur zur Behandlung der hochaktiven schubförmig remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose (MS).

Es sind in jedem Einzelfall und über die gesamte Therapiedauer mögliche Risiken gegen den Nutzen einer Therapie mit Natalizumab abzuwägen. Bei unklaren Risiken und Wirkungen einer Langzeittherapie und vor dem Hintergrund, dass in Kohortenstudien bis zu 17 % der Patienten mit MS auch ohne immunmodulatorische Therapie einen günstigen Verlauf zeigen, muss die Behandlung mit Natalizumab auf Patienten mit hochaktiver Erkrankung, für die andere angemessene Therapien nicht zur Verfügung stehen, beschränkt bleiben. Gesicherte Prognosekriterien sind nicht vorhanden.

Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon (IFN) beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon beta oder/und Glatiameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind.

Der Einsatz von Natalizumab ist nur wirtschaftlich, wenn die Patienten folgende Krankheits- und Verlaufsmerkmale erfüllen:

- Gesicherte Diagnose einer MS nach den Kriterien von McDonald et al. (immer einschließlich eines Liquorbefundes mit Bestimmung oligoklonaler Banden und/oder des IgG-Indexes)
- Hochaktive schubförmige MS mit mindestens zwei Schüben bei inkompletter Remission und resultierender Behinderungsprogression im vorangegangenen Jahr
- Aktivitätszeichen im kranialen MRT: mindestens eine Gadolinium-anreichernde Läsion oder signifikante Erhöhung von T2-Läsionen im Vergleich zu einer früheren wenige Monate zurückliegenden MRT-Aufnahme

Weitere Voraussetzungen für die Anwendung sind:

- Die Einleitung und Überwachung der Therapie muss durch einen in der Diagnosestellung und Behandlung von neurologischen Erkrankungen erfahrenen Spezialisten (Facharzt) mit raschem Zugang zur MRT-Diagnostik erfolgen.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

- Ein kraniales MRT, welches nicht älter als 3 Monate sein sollte, muss vor Behandlungsbeginn mit Natalizumab vorliegen.

- Kein Anhalt für eine geschwächte Immunkompetenz, unauffälliges weißes Blutbild.

- Keine zusätzliche Einnahme von Immunsuppressiva oder anderen immunmodulatorisch wirkenden Arzneimitteln.

- Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen bei Applikation des Arzneimittels müssen zur Verfügung stehen.

- Der Patient muss über mögliche Risiken aufgeklärt werden und in der Lage sein, eine Entscheidung im Sinne des „informed consent" treffen zu können. Er muss den von der EMEA vorgeschriebenen Patientenpass ausgehändigt bekommen.

Die Teilnahme an einer der im Pharmakovigilanz-Plan der Europäischen Zulassungsbehörde (EMEA) vorgesehenen Anwendungsbeobachtungen zur Sicherheit von Natalizumab soll angestrebt werden (TYGRIS – ROW [Tysabri Global Observational Program in Safety – Rest of World] oder TOP [Tysabri Observational Program]).

Bei immungeschwächten Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen ist die Therapie kontraindiziert.

Bei Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung noch keinerlei Hinweise auf einen Behandlungserfolg zeigen, ist die Therapie zu beenden.

Natalizumab erbrachte in der akuten Schubbehandlung der Multiplen Sklerose keine schnellere Remission der Symptome als Placebo. Es ist daher für die Schubtherapie nicht geeignet und zugelassen. Für die Therapie chronisch progredienter Verlaufsformen ist Natalizumab ebenfalls nicht zugelassen.

Natalizumab anwendende Ärzte sind verpflichtet, sich regelmäßig über aktuelle Studienergebnisse zu Natalizumab zu informieren.
Die Zulassung von Natalizumab für die Behandlung des Morbus Crohn wurde von der EMEA am 19. Juli 2007 aufgrund einer negativen Nutzen-Risiko-Bewertung abgelehnt.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

⌦ Kosten

Gegenüber einer verlaufsmodifizierenden Therapie der schubförmig remittierenden MS mit Interferon beta oder Glatirameracetat können sich die Kosten bis auf fast das Doppelte erhöhen.

Wirkstoff	Präparat	Dosierung[1]	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Glatirameracetat	Copaxone	20 mg/ 1 x tgl. s.c.	49,96 € – 53,27 €	18.235 € – 19.444 €
IFN beta – 1a (CHO-Zellen)	Avonex	30 µg (= 6 Mio. I.E.)/ 1 x pro Woche i.m.	48,71 € - 62,15 €	17.779 € – 22.685 €
IFN beta – 1a (CHO-Zellen)	Rebif	22 µg (= 6 Mio. I.E.)/ 3 x pro Woche s.c.	49,27 € – 52,73 €	17.984 € – 19.246 €

Wirkstoff	Präparat	Dosierung[1]	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
IFN beta – 1a (CHO-Zellen)	Rebif	44 µg (= 12 Mio. I.E.)/ 3 x pro Woche s.c.	60,20 € – 64,61 €	21.973 € – 23.583 €
IFN beta – 1b (E.coli)	z. B. Betaferon	250 µg (= 8 Mio. I.E.)/ alle 2 Tage s.c.	46,67 € – 58,71 €	17.035 € – 21.429 €
Azathioprin	z. B. Imurek	2 mg – 3 mg/ kg KG[3]/ tgl. oral	bei 75 kg (= 225 mg)[2]: bis zu 3,60 €	bei 75 kg (= 225 mg) [2]: bis zu 1.314 €
Mitoxantron	Ralenova	12 mg/ m^2 KO[4] alle 3 Monate i.v.	1,68 - 2,08 m^2 KO: bis zu 6,21 €	1,68 - 2,08 m^2 KO: bis zu 2.267 €
Natalizumab	Tysabri	300 mg alle 4 Wochen i.v.	82,41 – 86,67 €	30.080 € – 31.635 €

Preisstand 15. Februar 2009

1 Standard-Erhaltungsdosis
2 Kostenberechnung auf Basis des Festbetrages, Therapiekosten der maximalen Dosierung
3 KG = Körpergewicht
4 KO = Körperoberfläche

⌦ Indikation

Natalizumab ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) bei folgenden Patientengruppen zur Prävention von Schüben und zur Verlangsamung der Behinderungsprogression zugelassen:

- bei Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus einer Interferon beta-Therapie angesprochen haben. Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub unter Interferon beta gekommen sein *und* sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kraniellen MRT oder mindestens eine Gadolinium-anreichernde Läsion aufweisen.

oder

- bei Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, *und* mit einem oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer früheren, in jüngerer Zeit angefertigten MRT.

Vor Beginn der Behandlung mit Natalizumab sollte eine aktuelle MRT-Aufnahme vorliegen (gewöhnlich nicht älter als drei Monate).

Die Diagnose einer MS muss nach den Kriterien von McDonald et al. gesichert sein.

Die Therapie muss von Fachärzten, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von Multipler Sklerose verfügen, eingeleitet und kontinuierlich überwacht werden (Fachärzte für Neurologie oder Nervenärzte). Der rasche Zugang zur kraniellen MRT muss gewährleistet sein. Die Zusammenarbeit mit einem in der MRT-Diagnostik der MS erfahrenen Radiologen oder Neuroradiologen sollte angestrebt werden.

Es ist vorgeschrieben, den Patienten einen speziellen Patientenpass auszuhändigen.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Die vorherige Gabe von Immunsuppressiva (z. B. Mitoxantron, Cyclophosphamid, Azathioprin) kann zu einer anhaltenden Immunsuppression führen (auch wenn ihre Gabe bereits beendet wurde) und somit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PML bedeuten. Der behandelnde Arzt hat sich daher vor Einleitung der Therapie mit Natalizumab zu vergewissern, dass diese Patienten nicht mehr immungeschwächt sind. Es gibt keine Daten dazu, ob eine wash-out-Phase das Risiko reduziert. Abhängig vom Immunsuppressivum, von Dauer der immunsuppressiven Therapie und Dringlichkeit der Indikation sollte eine wash-out-Phase von drei bis sechs Monaten in Betracht gezogen werden.

Der Immunstatus soll normalisiert sein, ein Blutbild mit normaler Leukozyten- und Lymphozyten-Zahl ist erforderlich. Akute oder chronisch rezidivierende Infektionen dürfen nicht vorliegen.

Ob eine wash-out-Phase vor Umstellung von Immunmodulatoren auf Natalizumab das Risiko für eine PML reduziert, ist unklar. Sofern keine Anzeichen relevanter behandlungsbedingter Auffälligkeiten, wie z. B. eine Neutropenie, vorliegen, können die Patienten direkt von Interferon beta oder Glatirameracetat auf Natalizumab umgestellt werden. Anzeichen behandlungsbedingter Auffälligkeiten müssen sich wieder normalisiert haben, bevor die Behandlung mit Natalizumab begonnen werden kann.

In klinischen MS-Studien der Phase III war die begleitende Behandlung von Schüben mit einer kurzzeitigen Gabe von Kortikosteroiden nicht mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert.

Die Gabe von Natalizumab ist kontraindiziert bei:
- Überempfindlichkeit gegen Natalizumab oder einen der sonstigen Bestandteile
- Progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie
- erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen
- Kombination mit Interferon beta oder Glatiameracetat
- Kombination mit anderen Immunsuppressiva
- bekannten aktiven Malignomen (Ausnahme: Basaliom)
- Kindern und Jugendlichen
- Schwangeren, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Natalizumab wird alle vier Wochen in einer fixen Dosierung von 300 mg als Infusion gegeben. Für die Infusion werden 15 ml des Konzentrats mit 100 ml Kochsalzlösung verdünnt. Die Infusionsdauer darf eine Stunde nicht unterschreiten. Der Patient muss nach Infusionsende eine Stunde (ggf. mit über diesen Zeitraum belassenem i.v.-Zugang) nachbeobachtet werden. Als biologische Vorprobe sollte zumindest bei der ersten und besonders bei der zweiten Applikation zunächst nur 1 ml der Infusionslösung infundiert werden, um dann den Patienten 15 Minuten auf eine Anaphylaxie hin zu beobachten. Möglichkeiten zur Therapie von Hypersensitivitäts- bzw. Anaphylaxie-Reaktionen müssen zur Verfügung stehen (z. B. i.v.-Antihistaminikum, i.v.-Glukocorticosteroid, i.v.-Adrenalin, Guedeltubus, Beatmungsbeutel).

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

⌦ Wirkungen

Bei Natalizumab handelt es sich um einen monoklonalen humanisierten Antikörper, der spezifisch an das α4β1-Integrin (Synonym: Very-Late-Antigen-4) bindet, einem Adhäsionsmolekül, das auf der Oberfläche von T-Lymphozyten exprimiert wird. Die Migration von Lymphozyten durch die Blut-Hirn-Schranke gilt als ein entscheidender früher Schritt bei der Entstehung von Läsionen im Rahmen der MS. Für diese Leukozytenwanderung ist eine Interaktion zwischen Adhäsionsmolekülen auf mononukleären Leukozyten sowie spezifischen Rezeptoren auf den Endothelzellen der Gefäßwand notwendig. Natalizumab unterbindet diese molekularen Interaktionen und verhindert dadurch die transendotheliale Migration von aktivierten T-Lymphozyten in entzündliches Parenchymgewebe.

Ein weiterer Wirkungsmechanismus von Natalizumab liegt möglicherweise in der Unterdrückung von bestehenden entzündlichen Reaktionen in erkranktem Gewebe und der Hemmung einer Rekrutierung von Immunzellen in entzündetem Gewebe.

Die pharmakokinetischen Daten zeigen bei einer 4-wöchentlichen Gabe von 300 mg Natalizumab eine 70% - 80%ige Sättigung der Alpha-4-Integrinmoleküle auf Leukozyten. Nach Absetzen sind noch bis zu etwa 12 Wochen nach der letztmaligen Gabe pharmakodynamische Wirkungen (z. B. eine erhöhte Lymphozytenzahl) nachzuweisen. Die Einleitung anderer Therapien in diesem Zeitraum ist zwangsläufig mit einer begleitenden Exposition gegenüber Natalizumab verbunden.

⌦ Wirksamkeit

Für die Zulassung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab in zwei großen multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien geprüft. In beiden Studien wurden Patienten mit schubförmig verlaufender MS aufgenommen, die mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlebt hatten. Die Diagnose einer MS war nach den Kriterien von Mc Donald et al. gesichert. Im MRT lagen mit einer MS vereinbare radiologische Veränderungen vor. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren und ein Score von 0 – 5 auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS). Ausschlusskriterien waren eine immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten sechs Monate, ein entzündlicher Schub oder Gabe von Glucosteroiden in den letzten 50 Tagen sowie eine primär oder sekundär progressive Verlaufsform der MS.

Bei der AFFIRM-Studie (Polman et al.) handelte es sich um eine Natalizumab-Monotherapie-Studie mit Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate nicht mit Interferonen behandelt worden waren und auch insgesamt nicht länger als sechs Monate Interferone erhalten hatten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen mit Natalizumab 300 mg (n = 627) bzw. Placebo (n = 315) alle vier Wochen zugeteilt.

Primäre Endpunkte waren die Schubrate nach einem Jahr und die Progression der Behinderung nach zwei Jahren, definiert als eine für mindestens 12 Wochen anhaltende Erhöhung um mindestens 1,0 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS >=1,0 oder eine Erhöhung um mindestens 1,5 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS = 0. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil schubfreier Patienten sowie radiologische Veränderungen in der MRT.

Nach einem Jahr reduzierte sich die Schubrate unter Natalizumab signifikant auf 0,26 gegenüber 0,81 unter Placebo entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 68 %. Diese Verminderung der Schubrate setzte sich im zweiten Behandlungsjahr fort.

Nach zwei Jahren sank das Risiko einer Progression der Behinderung signifikant um 12 %. Während es unter Placebo bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab nur 17 %. Dies entspricht einer Number Needed to Treat (NNT) von 9 und einer relativen Risikoreduktion von 42 %.

Der Anteil schubfreier Patienten betrug unter Placebo 41 % und unter Natalizumab 67 %. Unter Natalizumab zeigten im MRT 97 % der Patienten keine Gadolinium-anreichernden Läsionen, unter Placebo waren es 72 %. Das Ausbleiben neuer hyperintenser T2-Läsionen wurde bei 57 % der Patienten unter Natalizumab und bei 15 % unter Placebo beobachtet.

Post-hoc-Subgruppenanalysen ergaben in der kleinen Gruppe von Patienten mit weniger als neun hyperintensen T2-Läsionen keine Veränderung der Progression der Behinderung.

In der Subgruppe von Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS, definiert durch mindestens zwei Schübe im vorangegangen Jahr und mindestens eine Gadolinium-

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

anreichernde Läsion, ergab sich eine jährliche Schubrate von 0,28 (n=148) unter Natalizumab gegenüber 1,5 (n=61) unter Placebo. Die relative Risikoreduktion für eine Behinderungsprogression betrug 64 %.

Die EMEA bewertet das Vorgehen einer nachträglichen Subgruppenanalyse durchaus kritisch. Der Therapieeffekt in der Subgruppe der Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS wurde jedoch als so hoch eingeschätzt, dass für diese Patientengruppe eine Zulassung auch ohne Vortherapie mit Immunmodulatoren erging.

Bei der SENTINEL-Studie (Rudick et al.) handelte es sich um eine Kombinationstherapie-Studie, in der Patienten, die trotz einer Behandlung mit Interferon beta mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, zusätzlich Natalizumab erhielten. Hierunter traten zwei Fälle einer PML auf, sodass aus Sicherheitsgründen eine Zulassung für diese Kombination nicht erfolgte.
Die Studie hatte die gleichen Endpunkte wie die AFFIRM Studie.

Das Risiko einer Behinderungsprogression wurde nach zwei Jahren ebenfalls signifikant - jedoch weniger stark - um 6 % gesenkt. Während es unter Monotherapie mit Interferon beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT von 17 und einer relativen Risikoreduktion von 24 %.

Nach Einschätzung der EMEA ist der Anteil, den Natalizumab an diesem Ergebnis hat, nicht bestimmbar, da ein Natalizumab-Monotherapiearm in der Studie fehlte. Dennoch war dieses Studienergebnis Grundlage der Zulassung als Monotherapie für Patienten mit nur einem Schub im vorangegangen Jahr unter Interferontherapie.

⌦ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Natalizumab erhöht das Risiko für eine PML, einer opportunistischen Infektion des Gehirnes, welche gewöhnlich zu schwerer Behinderung oder zum Tod führt. Es handelt sich um eine seltene, rasch progrediente multifokale Demyelinisierungserkrankung des zentralen Nervensystems, die durch das JC-Polyomavirus (JCV) verursacht wird. Die Infektion mit diesem Virus erfolgt zumeist bereits im Kindesalter, verläuft hier aber klinisch inapparent. Bei 20 % - 80 % aller gesunden Erwachsenen sind Antikörper gegen das JCV nachweisbar. Zum Ausbruch einer PML kann es bei immungeschwächten Patienten kommen, z. B. durch längerfristige Behandlung mit Methotrexat, Cyclophosphamid oder Azathioprin, längerfristige Therapie mit Immunsuppressiva nach Transplantation, aber auch bei einer HIV-Infektion oder malignen hämatologischen Erkrankungen.

In der SENTINEL-Studie traten zwei PML-Fälle bei MS-Patienten auf, die begleitend mehr als zwei Jahre mit Interferon beta behandelt worden waren; einer der Patienten verstarb. In einer anderen Studie entwickelte ein Patient mit Morbus Crohn, der immunsuppressiv behandelt worden war und eine damit assoziierte Lymphozytopenie aufwies, nach Behandlung mit Natalizumab ebenfalls eine PML und starb.

Obwohl jeder dieser PML-Fälle entweder bei Patienten mit begleitender Gabe von immunmodulierenden Substanzen oder mit Hinweisen auf eine Immunsuppression auftrat, sind die Erfahrungen zu begrenzt, um ein erhöhtes Risiko unter einer Natalizumab-Monotherapie auszuschließen. Weiterhin ist unbekannt, welches Risiko bei einem Therapiezeitraum von mehr als zwei Jahren besteht.

Eine Nachuntersuchung (Yousry et al.) von 3116 Patienten, darunter ein Großteil der Teilnehmer aller MS-Studien, die im Schnitt 17,9 Monate Natalizumab erhalten hatten, ergab keine weiteren gesicherten Fälle einer PML. Anhand dieser Nachuntersuchung wird das Risiko für eine PML mit 1,0 per 1000 Patienten (95 % CI 0,2 – 2,8) bei 17,9 Monaten Natalizumab-Exposition angegeben.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Zwischenzeitlich sind zwei weitere PML-Erkrankungen unter Therapie mit Natalizumab bekannt geworden. Bei den betroffenen Patienten wurde die Diagnose 14 und 17 Monate nach Beginn der Natalizumab-Therapie gestellt. Einer der beiden Patienten hatte zuvor keine anderen immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien erhalten.

Die Symptome einer PML können denen eines MS-Schubs ähneln. Bei neu auftretenden oder sich verschlechternden klinischen Symptomen ist deshalb eine eingehende neurologische Kontrolluntersuchung durch einen in der MS-Diagnostik und -Therapie erfahrenen Facharzt erforderlich. Dabei ist besonders auf die Entwicklung PML-assoziierter neurologischer Ausfallssymptome zu achten, wie z. B. kognitive Störungen, Verhaltensänderungen, Aphasie, Apraxie und kortikale Blindheit. Ergibt sich der Verdacht auf eine sich entwickelnde PML, muss die Therapie mit Natalizumab unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen werden kann. Zur Diagnostik werden ein kranielles MRT und eine Liquorentnahme zum Nachweis von JCV-DNS mittels polymerase chain reaction (PCR) empfohlen.
Ob das Risiko auch für andere opportunistische Infektionen erhöht ist, ist unklar. In MS-Studien wurde über einen einzelnen Fall einer unkompliziert verlaufenden, durch Cryptosporidium ausgelösten Durchfallerkrankung berichtet. In klinischen Studien zum Morbus Crohn wurde über weitere opportunistische Infektionen berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Am Anfang der Markteinführung kam es zu einem tödlich verlaufenden Fall von Herpesenzephalitis.

Die biologischen Effekte einer Natalizumab-Behandlung sind bis drei Monate nach Beendigung der Therapie nachzuweisen. In diesem Zeitraum ist noch mit einem Risiko für opportunistische Infektionen zu rechnen.

Unter Natalizumab zeigten sich Hypersensitivitätsreaktionen einschließlich schwerer systemischer Reaktionen bei bis zu 4 % der Patienten. Bei weniger als 1 % der Patienten handelte es sich um anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Ereignisse. Die Überempfindlichkeitsreaktionen ereigneten sich in der Regel während der Infusion oder in der ersten Stunde nach Infusionsende, vor allem bei der zweiten Natalizumab-Infusion. Eine ausgeprägte, verzögerte allergische Typ-III-Reaktion einige Tage nach Gabe der zweiten Natalizumab-Infusion ist nach Zulassung beschrieben worden.

Bei Hypersensivitäts- oder Anaphylaxiereaktionen muss die Natalizumab-Therapie abgebrochen werden.

Während der zweijährigen klinischen Studien bildeten sich bei ca. 10 % der Patienten Antikörper gegen Natalizumab, bei ca. 6 % persistierend. Patienten mit persistierenden Antikörpern gegen Natalizumab zeigten einen signifikanten Rückgang der Wirksamkeit und ein erhöhtes Risiko für Hypersensitivitätsreaktionen. Besteht der Verdacht auf ein Therapieversagen, sollte eine Bestimmung der neutralisierenden Antikörper erfolgen. Angesichts einer möglicherweise herabgesetzten Wirksamkeit oder erhöhten Inzidenz für Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Behandlung bei Patienten, die persistierende Antikörper entwickeln, beendet werden.

Nebenwirkungen, für die unter Behandlung mit Natalizumab eine um 0,5 % höhere Inzidenz gegenüber Placebo berichtet wurde, waren Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Überempfindlichkeit, Urticaria, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Übelkeit, Arthralgie, Rigor, Fieber und Abgeschlagenheit.

Nach Markteinführung wurden spontane schwere Nebenwirkungen in Form von Leberschädigungen berichtet. Diese können jederzeit während der Behandlung auftreten, sodass regelmäßige Kontrollen der Leberfunktion erfolgen müssen. Bei signifikanter Leberschädigung ist die Behandlung mit Natalizumab abzubrechen.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Weiterhin wurde über zwei Fälle berichtet, bei denen in zeitlichem Zusammenhang mit einer Natalizumab-Behandlung Melanome aufgetreten sind.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Omalizumab (Xolair®) bei Asthma bronchiale

Beschluss vom: 17.12.2015
In Kraft getreten am: 05.03.2016
BAnz AT 04.03.2016 B2

⌦ Zugelassene Anwendungsgebiete

Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei:

1. Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)

- mit schwerem persistierendem allergischem Asthma,
- die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und
- sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %) haben
- als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-exazerbationen hatten.
- Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

2. Kindern (6 bis < 12 Jahre)

- mit schwerem persistierendem allergischem Asthma,
- die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und
- unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-exazerbationen hatten.
- Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

Omalizumab (150 mg Injektionslösung) ist zugelassen als Zusatztherapie für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika.[12]

Diese Anlage-Version ist nicht mehr in Kraft.

[12] Dieses Indikationsgebiet ist nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.

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

Ein im Juni 2000 gestellter Antrag auf Zulassung für die Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis ist aufgrund der negativen Bewertung durch die europäische Zulassungsbehörde vom Hersteller zurückgezogen worden. In diesem Anwendungsgebiet ist ein Off-Label-Use grundsätzlich durch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ausgeschlossen.

⌦ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Der Therapiehinweis bezieht sich ausschließlich auf die Indikation Asthma bronchiale.

Die Verordnung von Omalizumab ist als Zusatztherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und erwachsenen Patienten nur wirtschaftlich, die kumulativ folgende Voraussetzungen erfüllen:

- schweres persistierendes allergisches Asthma,
- reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %),
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen,
- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 76 und ≤ 1500 I.E./ml vor Beginn der Behandlung,
- häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen,
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend > 1000 µg pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten
    - o in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte schwere Asthmaexazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, oder
    - o eine Exazerbation, die systemische Kortikosteroidgabe notwendig machte und zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung führte, auf.
- Das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also ≥ 20 kg und ≤ 150 kg.
- Nichtraucher

Die Verordnung von Omalizumab ist als Zusatztherapie bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren nur wirtschaftlich, die kumulativ folgende Voraussetzungen erfüllen:

- schweres persistierendes allergisches Asthma,
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen,

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 200 und ≤ 1300 I.E./ml vor Beginn der Behandlung,
- häufig dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen,
- trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend > 400 µg pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten
    - in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte Asthmaexazerbationen oder
    - in den letzten 24 Monaten drei Exazerbationen, davon eine in den letzten 12 Monaten oder
    - eine Exazerbation, die zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung in den letzten 12 Monaten führte, auf.
- Das Körpergewicht liegt zwischen 20 kg und 150 kg und innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also ≥ 20 kg und ≤ 150 kg.

Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht und dem Basis IgE-Spiegel. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 600 mg Omalizumab alle zwei Wochen oder 600 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unzweckmäßig.

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

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

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

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Die Verordnung von Omalizumab ist nur unter den zuvor genannten Voraussetzungen wirtschaftlich.

Bezüglich der Zweckmäßigkeit ist darüber hinaus zu beachten, dass die doppelblinde randomisierte Zulassungsstudie (Humbert 2005) für Jugendliche und Erwachsene bei Asthma keine statistisch signifikante Überlegenheit für den primären Endpunkt der Asthmaexazerbationsrate ergab. Nicht alle Patienten erhielten einen zusätzlichen Kontroller, wie es nach aktuellen Versorgungsleitlinien gefordert wird. Die Ergebnisse der Studien, die auch Patienten mit mittelschwerem Asthma aufnahmen, sind widersprüchlich in Hinsicht auf die Rate der Asthmaexazerbationen. Bei der Therapieentscheidung ist auch die mangelnde Konsistenz der Ergebnisse zu berücksichtigen (siehe Abschnitt Wirksamkeit, Jugendliche und Erwachsene).

40 % der in die Hauptstudie (Lanier 2009) aufgenommenen Kinder hatten eine der Zulassung entsprechende Indikation für die Therapie mit Omalizumab. Der primäre Endpunkt, Rate der Exazerbationen, wurde erreicht, allerdings findet sich für eine Vielzahl von weiteren vom primären Endpunkt klinisch differierend definierten sekundären Zielgrößen, die auch als klinisch relevant einzuschätzen sind, keine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo, so dass die Ergebnisse hinsichtlich der tatsächlichen klinischen Überlegenheit und Relevanz hinterfragt werden können (siehe Abschnitt Wirksamkeit, Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren).

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

⌦ Kosten

Die geeignete Dosierung und Behandlungsfrequenz von Omalizumab wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) bestimmt. Zur Dosisfestlegung ist es erforderlich, vor der ersten Anwendung den IgE-Wert des Patienten mit einem handelsüblichen Gesamt-Serum-IgE-Test zu bestimmen. Ausgehend von diesen Messungen können pro Verabreichung 75 bis 600 mg Omalizumab benötigt werden.

Damit entstehen je nach Dosierintervall (alle zwei beziehungsweise vier Wochen) Jahrestherapiekosten zwischen rund 3.400 € und 50.300 €.

Injektion alle 4 Wochen (13 Injektionen pro Jahr)

IgE Basiswert	Körpergewicht	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
≥ 30 - 100 I.E./ml	≥ 20 - 0 kg	263,67 €	3.427,71 €
	> 40 - 90 kg	484,00 €	6.292,00 €
	> 90 - 150 kg	968,00 €	12.584,00 €
> 100 - 200 I.E./ml	≥ 20 - 40 kg	484,00 €	6.292,00 €
	> 40 - 90 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 90 - 125 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 125 - 150 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 200 - 300 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	484,00 €	6.292,00 €
	> 30 - 40 kg	747,67 €	9.719,71 €
	> 40 - 60 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 60 - 90 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 90 - 125 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 300 - 400 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	747,67 €	9.719,71 €
	> 30 - 40 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 40 - 70 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 70 - 90 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 400 - 500 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	747,67 €	9.719,71 €
	> 25 - 30 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 30 - 50 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 50 - 70 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 500 - 600 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 40 - 60 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 600 - 700 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 40 - 50 kg	1.936,00 €	25.168,00 €

* Berechnungsgrundlage Xolair® 150 mg N3 10 Fertigspritzen, Xolair® 75 mg N1 1 Fertigspritze; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.
Stand Lauer-Taxe 1. Oktober 2015

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Injektion alle 2 Wochen (26 Injektionen pro Jahr)

IgE Basiswert	Körpergewicht	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
> 200 - 300 I.E./ml	> 125 - 150 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
> 300 - 400 I.E./ml	> 90 - 125 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	>125 - 150 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
> 400 - 500 I.E./ml	> 70 - 90 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 90 - 125 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 125 - 150 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 500 - 600 I.E./ml	> 60 - 70 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 70 - 90 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 90 - 125 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 600 - 700 I.E./ml	> 25 - 30 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 50 - 60 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 60 - 80 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 80 - 90 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
> 700 - 800 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 30 - 40 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 40 - 50 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 50 - 70 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 70 - 80 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 80 - 90 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 800 - 900 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 30 - 40 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 40 - 50 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 50 - 60 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 60 - 70 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 70 - 80 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 900 - 1000 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 25 - 30 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 30 - 40 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 40 - 50 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 50 - 60 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 60 - 70 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 1000 - 1100 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 25 - 30 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 30 - 40 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 40 - 50 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 50 - 60 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 1100 - 1200 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 40 - 50 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 50 - 60 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 1200 - 1300 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 25 - 30 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 40 - 50 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
> 1300 - 1500 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 25 - 30 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 30 - 40 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 40 - 50 kg	1.936,00 €	50.336,00 €

* Berechnungsgrundlage Xolair® 150 mg N3 10 Fertigspritzen, Xolair® 75 mg N1 1 Fertigspritze; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.
Stand Lauer-Taxe 1. Oktober 2015

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

⌦ Wirkungen

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet. Es handelt sich um einen $IgG1_{kappa}$-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden. Omalizumab bindet an IgE und verhindert somit die Bindung von IgE an den hochaffinen FcεRI-Rezeptor, wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. In klinischen Studien wurde der Serumspiegel an freiem IgE dosisabhängig innerhalb einer Stunde nach der ersten Dosis reduziert. Ein Jahr nach Absetzen von Omalizumab kehrten die IgE-Spiegel zu den Werten vor der Behandlung zurück, wobei nach dem Auswaschen des Arzneimittels kein Rebound beobachtet wurde.

⌦ Wirksamkeit

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab wurde in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie (Humbert 2005) über 28 Wochen in der Zielpopulation für die Zulassung geprüft. Eingeschlossen wurden 419 Patienten mit allergischem Asthma im Alter von 12 bis 79 Jahren. Die Patienten hatten eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 40 bis 80 % des Referenzwertes) und wiesen trotz einer Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten eine schlechte Kontrolle der Asthma-Symptome auf. Die Patienten hatten im letzten Jahr trotz einer kontinuierlichen Behandlung mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (> 1.000 Mikrogramm Beclometasondipropionat oder Äquivalent) und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrere Asthmaexazerbationen erfahren, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig machten oder wurden wegen einer schweren Asthmaexazerbation hospitalisiert oder waren in einer Notfallambulanz. Zusätzliche Therapien mit oralen Kortikoiden, Theophyllin und Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten waren erlaubt (je 22 %, 27 % und 35 % der Patienten).

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

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

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

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

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

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

Eine offene Studie untersuchte, inwieweit das Ansprechen nach 16-wöchiger Behandlung ein Vorhersagewert für eine anhaltende Response nach einer Behandlung über 32 Wochen ist. Dies war in 83 % der Fälle zutreffend. Sekundäre Endpunkte wie schwere Exazerbationen oder Hospitalisierung und Notfallaufnahme wegen Exazerbationen zeigen eine statistische Überlegenheit von Omalizumab add-on zu OAT (optimized asthma therapy) im Vergleich zu OAT alleine (Bousquet 2011).

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Es gibt eine weitere placebokontrollierte Studie zu Omalizumab in einem Add-on Design bei Patienten über 12 Jahren, die der Zulassung entspricht und in der patientenrelevante Endpunkte als primäre Outcome-Parameter gewählt wurden (Rubin 2012). Die Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer unterstützt.

Rubin untersuchte bei einer kleineren Patientenpopulation die Lebensqualität mit schwerem allergischem Asthma unter Omalizumab (als primären Endpunkt) und fand nach 20 Wochen signifikant bessere Werte unter Omalizumab (n = 72) im Vergleich zu Placebo (n = 36): Asthma Quality of Life (AQLQ)–Score-Veränderung Gruppenunterschied 1,4 (+1,3 vs. -0,1), p < 0.001, keine Angabe des 95 % CI. Diese Studie wurde nicht verblindet durchgeführt, was in Hinblick auf eine mögliche Verzerrung der Bewertung des primären Endpunktes kritisch zu sehen ist. Eine Registrierung der Studie findet sich in der Publikation nicht.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren

Die grundlegenden Daten für die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Altersgruppe von 6 bis 12 Jahren stammen aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studie (Lanier 2005). Eine weitere Studie in dieser Altersgruppe über eine siebenmonatige doppelverblindete Phase mit fünfmonatiger offener Verlängerung wird von den Zulassungsbehörden als „unterstützend“ betrachtet.

627 Kinder mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, die nicht ausreichend auf eine mittlere Dosis von Fluticason ≥ 200 µg/d einstellbar waren, erhielten nach 2:1 Randomisierung Omalizumab (421) oder Placebo (192). Die Beobachtungsphasen bestanden aus einer Periode von 24 Wochen mit stabiler Dosis des inhalativen Kortikosteroids (ICS) und einer sich daran anschließenden Phase über 28 Wochen, in der die Kortisondosis schrittweise reduziert wurde. Der primäre Studienendpunkt waren Exazerbationen in der Phase der stabilen ICS-Dosis, definiert als Verschlechterung der Asthma-Symptomatik, so dass die ICS-Dosis mindestens drei Tage verdoppelt wurde und / oder systemische Kortikosteroide notwendig waren. Die Rate der Exazerbationen betrug im Mittel 0,45 unter Omalizumab und 0,64 unter Placebo; Differenz 0,19, RR 0,69, 95 % CI 0,53 - 0,90; p = 0,007. Die sekundären Endpunkte – die Rate der nächtlichen Asthmasymptomatik, der Gebrauch von Beta-Agonisten, Lungenfunktionsparameter (FEV_1) und die Lebensqualität gemessen mit PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) – unterschieden sich nicht signifikant von Placebo.

Unter klinischen Aspekten ergibt sich aus den Daten der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA, dass ein Patient 2,34 Jahre behandelt werden muss, um eine Exazerbation zu verhindern, die eine Verdopplung der ICS-Dosis und / oder eine Intervention mit systemischen Kortikosteroiden über mindestens drei Tage verursacht hätte.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency – EMA stützt die Zulassung unter anderem auf eine prädefinierte Subgruppenanalyse derselben Studie von Kindern, die ≥ 500 µg/d Fluticason oder Äquivalent erhielten sowie LABA. Die Subgruppe bestand aus 235 Patienten von 570 Kindern. In dieser seien die Ergebnisse denen der Erwachsenen mit schwerem Asthma vergleichbar.

Bei Kindern konnte laut EMA bei initialen IgE-Spiegeln < 200 I.E./ml kein „Benefit" nachgewiesen werden.

Untersuchungen im Vergleich zu anderen Arzneimitteln, die bei diesem Schweregrad des Asthmas empfohlen werden fehlen für alle zugelassenen Altersgruppen.

⌦ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren sind Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Schmerzen, Schwellungen, Erythem und Pruritus sowie Kopfschmerzen. In klinischen Studien mit Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen, die vermutlich mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehen, Kopfschmerzen, Fieber und Schmerzen im Oberbauch. Die Schwere der meisten Reaktionen war leicht bis mittelschwer.

Unter Omalizumab können anaphylaktische Reaktionen vom Typ I bis hin zum anaphylaktischen Schock, auch noch nach längerer Behandlungsdauer und auch in zeitlichen Abstand zur Injektion, auftreten. Daher sollten Arzneimittel für die Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion zum sofortigen Einsatz nach der Verabreichung von Omalizumab vorhanden sein und die Patienten entsprechend informiert werden.

Bei Patienten, die mit humanisierten monoklonalen Antikörpern wie Omalizumab behandelt wurden, wurden Serumkrankheit und serumkrankheitähnliche Reaktionen, die verzögerte allergische Typ-III-Reaktionen sind, festgestellt. Patienten sollen angehalten werden, sämtliche vermutete Symptome zu melden.

Patienten mit schwerem allergischem Asthma können selten ein systemisches hypereosinophiles Syndrom oder eine allergische eosinophile granulomatöse Vaskulitis (Churg-Strauss-Syndrom) aufweisen, die beide üblicherweise mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

In seltenen Fällen können Patienten, die mit einem Mittel gegen Asthma einschließlich Omalizumab behandelt werden, eine systemische Eosinophilie oder Vaskulitis aufweisen oder entwickeln. Diese Ereignisse sind häufig mit der Reduktion einer oralen Kortikosteroid-Therapie vergesellschaftet.

Das Absetzen von Omalizumab sollte bei allen schwerwiegenden Fällen der oben erwähnten Erkrankungen des Immunsystems in Erwägung gezogen werden.

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Omalizumab bei Patienten über 65 Jahren vor, jedoch gibt es keine Hinweise, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung erforderlich ist als bei jüngeren erwachsenen Patienten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Therapie mit Omalizumab wurde bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten, immunkomplexvermittelten Erkrankungen sowie mit vorgeschädigter Niere oder Leber nicht untersucht. Bei der Verabreichung an diese Patienten ist Vorsicht geboten.

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

In kontrollierten klinischen Studien und bei Interimsanalysen einer Beobachtungsstudie wurde ein numerisches Ungleichgewicht von arteriellen thromboembolischen Ereignissen (ATE) beobachtet. ATE beinhalteten Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt, instabile Angina Pectoris und kardiovaskulären Tod (einschließlich Tod unbekannter Ursache). In einer neuen gepoolten Analyse betrug das Verhältnis der Häufigkeiten von Omalizumab im Vergleich zu Placebo 1,13 mit einem breiten Konfidenzintervall von 0,24 – 5,71.

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Palivizumab
(z.B. Synagis™)

Beschluss vom: 19.06.2008
In Kraft getreten am: 28.11.2008
BAnz. 2008, Nr. 181 vom 27.11.2008, S. 4 260

⌦ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Saison für Infektionen mit dem Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) beginnt typischerweise im November und hält bis April an. Eine wirksame kausale Behandlung der RSV-Infektion existiert nicht. Die RSV-Infektion ist häufig. Es wird geschätzt, dass 50 % bis 70 % aller Kinder im 1. Lebensjahr die Infektion durchmachen. In Europa sind 60 % bis 90 % der Krankenhausbehandlungen von Kindern wegen einer Bronchiolitis Folge einer RS-Virus Infektion. Die dokumentierte Letalität von RSV-Erkrankungen im Kindesalter in Deutschland ist, bezogen auf die Häufigkeit der RSV-Infektion, die bis zum 2. Lebensjahr praktisch jedes Kind betrifft, als relativ gering anzusehen. Sie liegt unter heutigen intensivmedizinischen Bedingungen bei etwa 1 % der Risikopatienten.
Zu den Risikogruppen für schwere Verlaufsformen zählen Frühgeborene sowie Kinder mit vorgeschädigter Lunge und/oder Herzfehler sowie immunsupprimierte Patienten. Die deutsche Leitlinie nennt darüber hinaus weitere, in Kohortenstudien identifizierte Risikofaktoren, wie schwere neurologische Erkrankung, Vorhandensein von Geschwistern im Kindergarten- oder Schulalter, Entlassung aus der Neonatalogie zwischen Oktober und Dezember sowie männliches Geschlecht.

Bislang ist kein Impfstoff zur aktiven Immunisierung verfügbar. Zur passiven Immunisierung - zur Prophylaxe der RSV-Infektion - und nicht zur Therapie ist Palivizumab angezeigt. Es reduziert nach heutiger Kenntnis lediglich die Hospitalisierungsraten und nicht die Mortalität. Weder die Häufigkeit noch Dauer einer erforderlichen intensivmedizinischen Therapie oder künstlichen Beatmung werden durch Gabe von Palivizumab vermindert. In welchem Maße die überwiegend im Ausland gewonnenen Daten zur Krankenhausaufnahme auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind, ist nicht untersucht.

Die Kosten-Nutzen-Bewertungen basieren zurzeit nicht auf validen Untersuchungen in Deutschland, sondern wurden bisher unter Zuhilfenahme der Zulassungsstudien kalkuliert.
Bei vielen Kindern, die unter die zugelassenen Indikationen fallen, ist anzunehmen, dass das Risiko für schwerwiegende Erkrankungsverläufe mit Krankenhausaufnahme gering ist und damit vermutlich auch der potenzielle Nutzen der Gabe von Palivizumab.
Entsprechend sind die Empfehlungen in internationalen Leitlinien und ökonomischen Bewertungen heterogen (Dunfield 2007).
Der Einsatz von Palivizumab erscheint, wie unter anderem in der Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften beschrieben, nur unter Einschränkung des Einsatzes gegenüber der Zulassung auf Kinder mit höherem Risiko für schwere Infektionsverläufe wirtschaftlich bei:

Kindern mit hohem Risiko im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison,

- die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten bis wenigstens sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatatoren oder Diuretika
- mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung).

Darüber hinaus erscheint die Gabe unter wirtschaftlichen Aspekten noch vertretbar bei:

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

Kindern im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison,

- die als Frühgeborene bis zur vollendeten 28. Schwangerschaftswoche (28 (+6) Schwangerschaftswochen) geboren wurden
- die als Frühgeborene ab der 29. bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (35 (+6) Schwangerschaftswoche) geboren wurden, nur nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren, die für schwere Verläufe der RSV-Infektion disponieren. Zu fordern sind mindestens zwei Risikofaktoren wie z. B. schwere neurologische Erkrankung, Vorhandensein von Geschwistern im Kindergarten- oder Schulalter, Entlassung aus der Neonatologie zwischen Oktober und Dezember.

Zusätzliche nichtmedikamentöse Maßnahmen sind Rauchverbot in der Umgebung von Hochrisikokindern, Stillen, infektionshygienische Allgemeinmaßnahmen zur Vermeidung der RSV-Exposition wie regelmäßiges Händewaschen und das Meiden von Personenansammlungen sowie Kinderkrippen.

Es fehlen valide Erkenntnisse bei Kindern unter Immunsuppression beziehungsweise bei Kindern mit Immundefekten.

Das Medikament ist für Erwachsene nicht zugelassen.

Gemäß Fachinformation ist der Nutzen für mehr als fünf Dosen ebenso wenig belegt wie für die Prophylaxe in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauf folgenden Saison.

⌦ Kosten

Die übliche Dosierung beträgt 15 mg/kg Körpergewicht intramuskulär, vorzugsweise in die anterolaterale Seite des Oberschenkels. Injektionsvolumen von mehr als 1 ml sollten als geteilte Dosen verabreicht werden.

Gewicht des Kindes	Dosis 15 mg/kg KG	Kosten pro Gabe	Kosten pro Saison (5-malige Gabe)
bis 3,3 kg	50 mg	731,87 €	3.659,35 €
bis 6,6 kg	100 mg	1.250,92 €	6.254,60 €
bis 10 kg	150 mg	1.982,79 €	9.913,95 €
bis 13,3 kg	200 mg	2.501,84 €	12.509,20 €

Stand: 15.09.2008

⌦ Indikation

Palivizumab ist in Deutschland zugelassen zur Prävention der durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen:

- Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

- Kinder unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden.
- Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern.

⌦ Wirkungen

Palivizumab ist ein humanisiertes IgG und monoklonaler Antikörper, der das A-Epitop des Fusionsproteins des RS-Virus bindet. Der humanisierte monoklonale Antikörper setzt sich aus humanen (95 %) und murinen (5 %) Antikörpersequenzen zusammen. Er besitzt eine neutralisierende und fusionsinhibitorische Aktivität gegenüber den beiden RSV-Untertypen A und B.

⌦ Wirksamkeit

Es sind zwei randomisierte, placebokontrollierte, verblindete Phase-III-Studien publiziert.

In der IMpact-Studie, einer placebokontrollierten Studie zur Prophylaxe der RSV-Erkrankung bei 1502 Kindern mit erhöhtem Infektionsrisiko (1002 Palivizumab; 500 Placebo) führten 5 monatliche Dosen von 15 mg Palivizumab/kg KG in 55% der Fälle ($p \leq 0{,}001$) zu einer Reduzierung der RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. In der Placebogruppe betrug die RSV-Hospitalisierungsrate 10,6 % und in der Palivizumab-Gruppe 4,8 %. Auf der Basis dieser Daten beträgt die absolute Risikoreduzierung 5,8 %, woraus folgt, dass 17 Kinder behandelt werden müssen, um einer Krankenhausaufnahme vorzubeugen. Unter Berücksichtigung des Konfidenzintervalls liegt die Zahl zwischen 11 und 36 Kindern. Eingeschlossen waren sowohl Frühgeborene als auch Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD). Die Subgruppenanalyse ergab für die Hospitalisation folgende Ergebnisse:

Gruppe	Rate %		Absolute Risikoreduktion %	p-Wert
	Placebo	Palivizumab		
Alle Kinder	10,60	4,80	5,80	0,00004
Frühgeborene ohne BPD	8,10	1,80	6,30	<0,001
Kinder mit BPD	12,80	7,90	4,90	0,038

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 mit Palivizumab nicht beeinflusst. Auch die Otitis media war in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig. Unter der Behandlung mit Palivizumab traten vier Todesfälle (0,4%) und unter Placebo fünf (1 %) auf. Kein Todesfall wurde mit Palivizumab in Verbindung gebracht.

In einer zweiten placebokontrollierten, verblindeten Studie (Feltes) mit 1287 Patienten im Alter von ≤ 24 Monaten mit hämodynamisch signifikanten, angeborenen Herzfehlern (639 Palivizumab; 648 Placebo) reduzierte eine monatliche Dosis von 15 mg/kg Palivizumab über 5 Monate die Inzidenz der RSV-bedingten Krankenhausaufnahme um 45 % ($p = 0{,}003$), absolute Risikoreduktion 4,4 %, woraus folgt, dass 23 Kinder behandelt werden müssen, um einer Krankenhausaufnahme vorzubeugen. Die Gruppen waren hinsichtlich der zyanotischen und azyanotischen Patienten ausgeglichen. Die RSV-Hospitalisierungsrate lag bei 9,7 % in der Placebogruppe und 5,3 % in der Palivizumab-Gruppe. Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit zeigten signifikante Reduzierung in der Palivizumab-Gruppe verglichen mit Placebo hinsichtlich der Gesamtzahl der Tage eines RSV-bedingten Krankenhaus-

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

aufenthaltes (56 % Reduzierung, p = 0,003) und der Gesamtzahl der RSV-Tage mit einem erhöhten zusätzlichen Sauerstoffbedarf (73 % Reduzierung, p = 0,014) pro 100 Kinder. Nicht signifikante Unterschiede wiesen sekundäre Outcome-Parameter wie RSV-bedingte Inzidenz und Tage auf der Intensivstation und Inzidenz und Tage der Beatmung auf. 48 Kinder verstarben in der Studie, 21 in der Palivizumab-Gruppe, 27 in der Placebogruppe.

Eine Reduktion der Mortalität wurde in beiden Studien nicht untersucht und ist von daher nicht belegt.

Der Nutzen einer über 5 Monate hinausgehenden Behandlung ist gemäß Fachinformation des Herstellers nicht gesichert.

Die Wirksamkeit von Palivizumab in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauf folgenden RSV-Saison wurde nicht formell in einer Studie mit dieser Zielsetzung untersucht. Auch ist ein denkbares Risiko bei zuvor behandelten Patienten, in der darauf folgenden Saison verstärkt an einer RSV-Infektion zu erkranken, nicht endgültig durch Studien ausgeschlossen.

⌦ Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Palivizumab ist kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder weitere Bestandteile des Arzneimittels oder gegen andere humanisierte Antikörper.

Über allergische Reaktionen, einschließlich sehr seltener Fälle von Anaphylaxie, nach der Verabreichung von Palivizumab wurde berichtet. Es sollten Medikamente zur sofortigen Behandlung von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, nach der Verabreichung von Palivizumab vorhanden sein.

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 Palivizumab-Gruppen vergleichbare Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle und Nervosität. Selten kam es zur Erhöhung der Transaminasen.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Pimecrolimus
(z. B. Elidel ®)

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

⌦ Indikation

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

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

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zur vollständigen Abheilung und sollte dann abgesetzt werden. Nach Unterbrechung beziehungsweise bei Langzeittherapie sollte die Behandlung beim ersten Wiederauftreten der Symptome erneut begonnen werden, um das Auftreten weiterer Krankheitsschübe zu verhindern.
Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: mittelkettige Triglyceride, (Z)-Octadec-9-en-1-ol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Glycerolmono/dispeisefettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Benzylalkohol, Citronensäure, Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser.
Pimecrolimus sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der topischen Behandlung des atopischen Ekzems haben.

⌦ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

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

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

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

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

Pimecrolimus ist mittelstark bis stark wirksamen Glukokortikoiden unterlegen. Ob es eine vergleichbare Wirksamkeit zu schwach wirksamen Kortikosteroiden hat, ist nicht belegt. Direkt vergleichende Untersuchungen zu schwach wirksamen Steroiden fehlen. Der Stellenwert der Behandlung mit Pimecrolimus, insbesondere im direktem Vergleich zum optimierten Einsatz von schwach wirksamen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar.

Ein kortisonsparender Effekt zu einem solchen Therapieregime ist nicht belegt.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

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

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

⌦ Kosten

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

Preisvergleich (Preise in €)

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

⌦ Wirkungen

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

⌦ Wirksamkeit

Es wurden drei placebokontrollierte Hauptstudien zum Beleg der Wirksamkeit durchgeführt, die alle über sechs Wochen eine Doppelblindphase enthielten und eine sich anschließende 20-wöchige Phase, in der offen behandelt wurde. Endpunkt aller drei Studien war die Gesamtbewertung durch den Prüfarzt (IGA = Investigator Global Assessment) nach sechs Wochen. In allen Studien wurde Pimecrolimus 1 % zweimal täglich gegen die Cremegrundlage getestet. Es erfolgte jeweils eine 2:1-Randomisierung.
In zwei Studien wurden Patienten in identischen Designs im Alter von 2 bis 17 Jahren behandelt. Der primäre Endpunkt zeigte eine statistisch-signifikante Überlegenheit gegenüber Cremegrundlage an dem prädefinierten Endpunkt in einer Studie, während dies

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

in der anderen Studie nicht erreicht wurde. Die kombinierte Auswertung, die auch publiziert wurde, zeigt eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Placebo.
Die dritte Studie wurde in fast identischem Design bei Kindern im Alter von 3 bis 21 Monaten durchgeführt. Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Cremegrundlage. Allerdings näherte sich der Anteil der Kleinkinder, die in der Verumgruppe in der Doppelblindphase unter Nebenwirkungen litten, dem Niveau statistisch signifikant ($p = 0,052$). In der sich anschließenden offenen Phase blieb die Rate der Nebenwirkungen unter Pimecrolimus 1 % weitgehend konstant (79,5 %), während die Kinder, die von Cremegrundlage auf Pimecrolimus umgestellt wurden, eine deutliche Zunahme an Nebenwirkungen erlitten. Signifikant häufiger waren Fieber (31,7 % versus 12,7 %), Durchfall (8,1 % versus 0 %) und Otitis media (4,1 % versus 0 %). Gehäuft traten auch Infektionen des oberen Respirationstraktes auf (Differenz 9,3 %), Nasopharynx-Infektionen (6,7 %), Gastroenteritis (4,1 %) etc. Beispielhaft kann hier die Inzidenz der Otitis media aufgeführt werden. Während der Doppelblindphase lag sie bei 0 % in der Gruppe der Kinder, die mit Cremegrundlage behandelt wurden. Nach Umstellung auf Pimecrolimus in der offenen Phase stieg sie auf 7,1 % an. In der Behandlungsgruppe, die durchgängig mit Pimecrolimus behandelt wurde, stieg sie von 4,1 % auf 9,4 %, sodass angenommen werden kann, dass das Risiko mit der Dauer der Behandlung ansteigt.
Die gepoolte Analyse aller drei Studien erreichte statistische Überlegenheit am 43. Tag ($p < 0,001$), als 160 Patienten (41 %) der mit Pimecrolimus behandelten Patienten erfolgreich behandelt waren im Vergleich zu lediglich 40 (20,1 %) der mit Placebo behandelten.
Die drei Hauptstudien wurden einer gemeinsamen Subgruppenanalyse unterzogen. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit von Pimecrolimus 1 % in allen Subgruppen bis auf einen TBSA von > 60 % (total body surface area).

Eine vergleichbare placebokontrollierte Studie wurde bei Erwachsenen nicht durchgeführt.

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

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

In einer randomisierten und multizentrischen, doppelblind placebokontrollierten (Cremegrundlage) Studie mit einer Randomisierung von 2:1 wurde in beiden Therapiearmen beim Schub die Studienmedikation zusammen mit blanden Emollentien verabreicht. Bei einem Schub wurde mit Kortikosteroiden behandelt. Im Anschluss daran wurde wiederum über sieben Tage mit Pimecrolimus beziehungsweise Placebo therapiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Schubrate nach sechs Monaten (Schub wurde definiert als IGA von 4 oder 5 sowie einer Second-Line-Kortikoid-Therapie innerhalb von drei Tagen nach klinischer Visite). Die Studie wurde über insgesamt 12 Monate fortgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren. Die Anzahl der Patienten, die keinerlei Schübe erlitten, war nach sechs Monaten fast doppelt so hoch wie in der placebokontrollierten Gruppe (61 % versus 34,2 %). Dies veränderte sich nicht wesentlich nach 12 Monaten (50,8 % versus 28,3 %). Die Anzahl der Patienten, die Schübe erlitten, unterschied sich in den zwei Armen nach sechs Monaten nicht wesentlich, ein Schub erlitten in beiden Armen 10,1 % der Patienten, zwei Schübe unter Pimecrolimus 2,5 % und unter Placebo 5,1 % und mehr als

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

zwei Schübe 1,9 % beziehungsweise 2,5 %. Die Aussagekraft der Studie wird eingeschränkt dadurch, dass schwach, mittelstark und stark wirksame Glukokortikosteroide eingesetzt wurden und häufig das Protokoll verletzt wurde, insgesamt 53,6 % Protokollverletzungen in der Gruppe, die Pimecrolimus erhielten, und 58,6 % der Patienten, die Placebo erhielten. Ganz wesentlicher Mangel der Studie ist der verpflichtende Gebrauch von Pimecrolimus oder Placebo über sieben Tage nach der Behandlung des Schubs mit topischen Kortikosteroiden, der dazu führt, dass die mit Pimecrolimus behandelte Gruppe insgesamt sieben Tage länger eine aktive Arzneimitteltherapie im Vergleich zu Placebo erhält. Unter diesen Aspekten ist die Studie nicht in der Lage, für sich in Anspruch zu nehmen, nachweisen zu können, dass Pimecrolimus die Anzahl der Schübe bei atopischer Dermatitis im Vergleich zur „Standardbehandlung" zu vermindern oder insbesondere auch eine Reduktion des Gebrauchs von topischen Kortikosteroiden zu induzieren vermag. Im Studiendesign vergleichbare Studien wurden bei Kindern im Alter von 3 bis 23 Monaten und Erwachsenen durchgeführt. Auf sie trifft die gleiche Kritik zu.

⌦ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

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

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Pimecrolimus darf nicht auf Bereiche aufgetragen werden, die von akuten viralen Hautinfektionen betroffen sind (Herpes simplex, Windpocken).

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Prasugrel
(z. B. Efient®)

Beschluss vom: 17. Juni 2010
In Kraft getreten am: 11. September 2010
BAnz. 2010, Nr. 137 vom 10.09.2010, S. 3108

⇨ Zugelassene Anwendungsgebiete

Prasugrel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention (PCI) erfolgt.

Die Behandlung wird mit einer 60 mg Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg täglich fortgesetzt.

⇨ Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität werden durch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel und ASS im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert. Ein Vorteil zeigt sich in erster Linie durch eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte. Dem steht ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen gegenüber, darunter auch tödlich verlaufende.

Die Behandlung ist laut Zulassung auf 12 Monate zu beschränken, da das Blutungsrisiko darüber hinaus weiter zunimmt, hingegen ein vorteilhafter klinischer Effekt durch die klinischen Daten nicht gestützt wird.

Der Vorteil von Prasugrel ist in der akuten Phase der Behandlung am größten. Insbesondere beim ST-Hebungsinfarkt (STEMI) wird der maximale Effekt in der 3. - 4. Woche nach PCI erzielt und nimmt danach gegenüber Clopidogrel nicht mehr weiter zu. Bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI) wird der maximale Effekt ebenfalls im ersten Monat der Behandlung gesehen. Im Gegensatz zum STEMI nimmt er darüber hinaus im Verlauf von 12 Monaten gegenüber Clopidogrel noch etwas zu.

In der einzigen Zulassungsstudie der Phase III, der TRITON-38-Studie, wurden Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko ausgeschlossen, zum Beispiel Patienten unter Langzeittherapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika bzw. Coxiben oder Vitamin-K-Antagonisten sowie Patienten, die kürzlich eine gastrointestinale Blutung, ein Magengeschwür oder ein Trauma erlitten hatten. In diesem selektierten Patientengut mussten dennoch gegenüber Clopidogrel je 1000 Patienten 5 zusätzliche schwerwiegende Blutungen (darunter 2 tödliche) in Kauf genommen werden, um 22 nicht-tödliche Herzinfarkte zu verhindern.

- Die Therapie sollte daher auf Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben (z. B. Körpergewicht über 60 kg, Alter < 75 Jahre, keine Blutungsneigung, keine Medikation mit oralen Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Fibrinolytika, kein Trauma, keine Operation, keine gastrointestinale Blutung oder Ulceration in der kürzlich zurückliegenden Vorgeschichte). Eine besonders kritische individuelle Risiko-Abwägung muss bei Patienten nach STEMI, die über 30 Tage hinaus behandelt werden sollen, erfolgen. Es gibt in diesem Zusammenhang auch keinen Beleg dafür, dass die Umstellung einer Therapie mit Clopidogrel auf eine Therapie mit Prasugrel einen Vorteil besitzt. Eine Umstellung wird deshalb nicht empfohlen.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

- Die Einnahme pH-Wert-hebender Medikamente wie H2-Blocker und Protonenpumpenhemmer (PPI) kann die Resorption von Prasugrel verzögern. Daher ist bei der Aufsättigungsdosis zu beachten, dass bei gleichzeitiger Behandlung mit einem PPI mit einem langsameren Wirkungseintritt zu rechnen ist.

- Patienten mit aktiven pathologischen Blutungen oder einer schweren Leberfunktionsstörung sind von einer Behandlung mit Prasugrel auszuschließen.

- Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Vorgeschichte hatten unter Prasugrel und ASS nicht nur ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Blutungen, sondern außerdem ein signifikant erhöhtes Risiko für einen weiteren Schlaganfall. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit Prasugrel kontraindiziert.

- Ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko einschließlich letaler Blutungen bestand in der TRITON-38-Studie für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg. In diesen Subgruppen wurde kein vorteilhafter klinischer Effekt festgestellt. Die Anzahl verhinderter primärer Endpunkte (im Wesentlichen nicht-tödliche Herzinfarkte) entsprach ungefähr der Anzahl lebensbedrohlicher Blutungen. Sie sollen deshalb nicht mit Prasugrel behandelt werden.

  Dessen ungeachtet wird in der Fachinformation im Einzelfall ausnahmsweise eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg empfohlen. Allerdings beruht die Evidenz für die 5 mg Dosis nur auf einer Analyse pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Daten. Es fehlen klinische Daten dazu, ob bei dieser Dosis eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel besteht. Daher ist bei diesen Patienten der Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS oder dual mit Clopidogrel und ASS Vorrang zu geben und der Einsatz von Prasugrel in der Regel als unzweckmäßig anzusehen.

- Auch Patienten, bei denen bei unklarer Koronaranatomie die Notwendigkeit einer dringlichen Bypassoperation bestehen könnte, sollten kein Prasugrel erhalten. Blutungen traten in der TRITON-38-Studie mit erhöhter Häufigkeit (3-fach) und Schwere auf, wenn koronare Bypass-Operationen innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Prasugrel-Einnahme vorgenommen wurden.

⇨ Kosten

Die Kosten einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention sind bei Einsatz von Prasugrel anstelle von Clopidogrel deutlich höher. Deshalb ist die Therapie mit Prasugrel für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg auch als unwirtschaftlich anzusehen.

Thrombozytenaggregations-hemmer	Tagestherapie-kosten	Therapiezyklus über 12 Monate
Prasugrel plus ASS	2,98 €	1.087 €
Clopidogrel plus ASS	0,54 € - 2,83 €	197 € - 1.034 €
Ticlopidin	0,74 €	271 €
ASS	0,03 €	13 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag
Stand Lauer Taxe 15.08.2010

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

⇨ Wirkungen

Prasugrel gehört wie Clopidogrel oder Ticlopidin zu den Thienopyridinen und ist ein Prodrug. Sein aktiver Metabolit bindet irreversibel an den P2Y12 Adenosindiphosphat-Rezeptor auf Thrombozyten. Die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten wird dadurch gehemmt.

Prasugrel wird schnell zu einem Thiolacton hydrolysiert und anschließend in einer Ein-Schritt-Metabolisierung über Cytochrom P450 in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt, in erster Linie durch CYP3A4 und CYP2B6 und in einem geringfügigeren Ausmaß durch CYP2C9 und CYP2C19. Die maximale Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten wird innerhalb von ca. 30 Minuten erreicht. Sie kann verzögert werden durch Medikamente, welche den pH-Wert des Magens erhöhen (H2-Blocker und Protonenpumpenhemmer), CYP3A Inhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika) und fetthaltige, kalorienreiche Mahlzeiten. Der schnellste Wirkeintritt kann daher erzielt werden, wenn die Prasugrel-Aufsättigungsdosis nüchtern eingenommen wird. Grundsätzlich kann die Einnahme jedoch unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

Bei Patienten älter als 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg war die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten größer als bei jüngeren Patienten oder solchen mit höherem Gewicht und mit einem erhöhten Risiko für Blutungen verbunden.

Wenn die Behandlung unterbrochen wird, kehrt die Thrombozytenaggregation nach 7 bis 10 Tagen zum Ausgangswert zurück.

Mit Prasugrel wurde in vergleichenden klinischen Studien mit Clopidogrel in der jeweiligen Aufsättigungs- bzw. Erhaltungsdosis eine schnellere und stärkere Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht.

⇨ Wirksamkeit

13.619 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen primär oder verzögert nach 14 Tagen eine PCI erfolgen sollte, erhielten in der TRITON-38-Studie randomisiert entweder Clopidogrel (Aufsättigungsdosis 300 mg, Erhaltungsdosis 75 mg) oder Prasugrel (Aufsättigungsdosis 60 mg, Erhaltungsdosis 10 mg) jeweils kombiniert mit ASS. Durch stratifizierte Randomisation wurden zwei Subgruppen gebildet von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI). Die Aufsättigungsdosis konnte bis zu einer Stunde nach Verlassen des Katheterlabors gegeben werden. Die größere Gruppe der UA/NSTEMI-Patienten erhielt die Aufsättigungsdosis erst nach koronarangiographischer Klärung der Eignung für eine PCI, sodass die meisten Patienten (74 %) diese entgegen gängigen Leitlinienempfehlungen während oder nach PCI erhielten.

Nach einer medianen Behandlungsdauer von 14,5 Monaten trat der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingte Todesfälle oder nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle) in der mit Prasugrel plus ASS behandelten Gruppe signifikant seltener auf (9,4 % vs. 11,5 %, $p < 0,001$). Die absolute Risikoreduktion von 2,1 % entspricht einem NNT-Wert von 49 Patienten und einer relativen Risikoreduktion um 18 %. Diese Risikoreduktion kam in erster Linie durch eine geringere Inzidenz nicht-tödlicher Herzinfarkte zustande (7,3 % vs. 9,5 %). Dabei wurden auch periprozedurale Herzinfarkte berücksichtigt, die nur anhand eines erneuten Anstieges der CK-MB diagnostiziert wurden und deren klinische Bedeutsamkeit nicht unumstritten ist. Die anderen Komponenten des primären Endpunktes unterschieden sich nicht (kardiovaskulär bedingte Todesfälle 2 % vs. 2,2 %, nicht-tödliche Schlaganfälle 0,9 % vs. 0,88 %). Auch die Gesamtmortalität war in beiden Behandlungsgruppen gleich (2,8 % vs. 2,9 %). Bei 1000 Patienten können demnach durch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel anstelle von Clopidogrel 22 nicht-tödliche Herzinfarkte verhindert werden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Dabei ist nicht ausgeschlossen, dass dieses Ergebnis auch durch die späte Gabe der Aufsättigungsdosis beeinflusst wurde, wodurch das schneller wirksame Prasugrel bevorzugt wurde.

Demgegenüber erhöhte sich das Risiko für schwerwiegende, nicht mit einer Bypass-Operation assoziierten Blutung, einschließlich lebensbedrohlicher und letaler Blutungen, unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel und ASS signifikant (2,2 % vs. 1,7 %, p = 0,03, darunter lebensbedrohliche 1,3 % vs. 0,8 %, p = 0,01 und tödliche 0,3 % vs. 0,1 %, p = 0,002). Wurden auch weniger schwerwiegende Blutungen mit einem Hb-Abfall von 3 – 5 g/dl betrachtet, so ergab sich ein erhöhtes absolutes Risiko von 1 % entsprechend einer relativen Risikoerhöhung um 31 %. Diese Zahlen bedeuten, dass von 1000 behandelten Patienten zusätzlich 2 eine letale, 3 eine schwerwiegende, jedoch nicht-tödliche und 6 eine weniger schwerwiegende Blutung erleiden.

Der Vorteil von Prasugrel wurde überwiegend zu Behandlungsbeginn erzielt. In der gesamten Studienpopulation traten fast 80 % der gegenüber Clopidogrel und ASS zusätzlich verhinderten primären Endpunkte in den ersten 30 Tagen nach PCI auf. Bei einer vorab nicht geplanten Analyse unterschied sich der Verlauf hinsichtlich des primären Endpunktes jenseits der ersten 30 Tage nur noch im Trend und war nicht mehr signifikant. Insbesondere in der Subgruppe mit ST-Hebungsinfarkt kam es 3 – 4 Wochen nach PCI nicht mehr zu einer weiteren Risikoreduktion. Dagegen hielten die Blutungsrisiken weiter an.

In vorab festgelegten Subgruppenanalysen zeigten sich Reduktionen des primären Endpunktes unabhängig von Geschlecht, Alter, Stent-Typ, Körpergewicht und Verwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren. Frauen machten ca. 27 % der Studienteilnehmer aus. Bei ihnen war die Ausprägung des Effektes weniger stark (10,4 % vs. 11,8 %). Bei Patienten ≥ 75 Jahre war der beobachtete klinische Effekt besonders gering (16 % vs. 17 %), wohingegen das Risiko für letale Blutungen signifikant erhöht war (1 % vs. 0,1 %).

In der Gesamtstudienpopulation verhinderte Prasugrel keine Schlaganfälle (1,1 % vs. 1 %). Jedoch stieg das Schlaganfallrisiko signifikant (6,5 % vs. 1,2 %, p < 0,002) bei Patienten, die mehr als 3 Monate vor Studienbeginn einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten. Der primäre Endpunkt wurde tendenziell ungünstig beeinflusst (17,9 % vs. 13,7 %, p = 0,15). Für Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen ist daher ein ungünstiger Effekt von Prasugrel wahrscheinlich, insbesondere unter dem Aspekt, dass Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall in der Vorgeschichte oder ischämischem Schlaganfall in den letzten 3 Monaten an der Studie nicht teilnehmen durften.

⇨ Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Blutungskomplikationen machen das Hauptrisiko einer Behandlung mit Prasugrel aus. Die Behandlung soll deshalb nicht über 12 Monate hinaus fortgesetzt werden.

Obwohl Patienten mit möglichen Risiken für eine Blutung von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden (z. B. Thrombozytopenie, Anämie, Langzeittherapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika bzw. Coxiben, Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, cerebrale Befunde wie Aneurysmen, arteriovenöse Malformationen oder Tumore, kürzlich zurückliegende gastrointestinale Blutungen, akute Magen-Darmgeschwüre), traten hämorrhagische Ereignisse insgesamt sehr häufig und signifikant vermehrt gegenüber Clopidogrel auf (29,7 % vs. 22 %, p < 0,001). An Blutungen verstarben unter Behandlung mit Prasugrel 24 (0,36 %) und unter Clopidogrel 6 (0,09 %) Patienten. Unabhängige Risikofaktoren waren Körpergewicht unter 60 kg, Alter ≥ 75 Jahre, Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte oder die Anwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren.

Prasugrel ist für Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte vor dem Hintergrund des bei diesen Patienten beobachteten erhöhten Schlaganfall- und Blutungsrisi-

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

kos kontraindiziert. Bei Patienten ≥ 75 Jahre wird die Anwendung im Allgemeinen nicht empfohlen. In Einzelfällen wird für diese Patienten und für Patienten unter 60 kg Körpergewicht eine reduzierte Dosis von 5 mg empfohlen, obwohl für diese Dosis keine klinischen Daten zur Unbedenklichkeit vorliegen.

Auch Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das Risiko für Blutungen erhöhen können einschließlich oraler Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidaler Antiphlogistika und Fibrinolytika oder mit einer Blutungsneigung (z. B. durch ein kürzlich erlittenes Trauma, kürzlich vorgenommene Operation, kürzlich aufgetretene oder wieder auftretende gastrointestinale Blutung oder ein akutes Magengeschwür), sollen nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung Prasugrel erhalten.

Ein besonders hohes Risiko schwerwiegender Blutungen hatten Patienten, bei denen eine Bypass-Operation notwendig wurde (11,3 % vs. 3,6 %). Die Gabe von Prasugrel soll deshalb nach Möglichkeit erst erfolgen, wenn die Koronaranatomie bekannt ist und eine dringliche Bypass-Operation unwahrscheinlich ist.

Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) wertet die erhöhte Inzidenz von Kolonkarzinomen (0,17 % vs. 0,03 %) unter Prasugrel als Folge des höheren Risikos gastrointestinaler Blutungen, wodurch es zur diagnostischen Abklärung und früheren Diagnose dieser Karzinome kommen kann. Die Amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) hält es dagegen zwar für unwahrscheinlich, jedoch nicht für ausgeschlossen, dass Prasugrel die Ausbreitung vorhandener Tumore stimuliert. Der Hersteller wurde verpflichtet, zusätzliche Daten in laufenden Studien zu erheben.

Prasugrel soll während einer Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt. Die Anwendung während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Vor geplanten operativen Eingriffen sollte Prasugrel spätestens 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Tacrolimus

(zum Beispiel Protopic®)

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

⌦ Indikation

Tacrolimus ist zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.
Es kann zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden.
Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zu drei Wochen und wird dann auf einmal täglich reduziert und bis zur Abheilung fortgeführt, danach abgesetzt. Bei Kindern ist nur die Wirkstärke 0,03 % indiziert. Bei Erwachsenen (ab 16 Jahren) sollte mit der 0,1 % Salbe begonnen werden bei zweimal täglicher Anwendung für eine Dauer von bis zu drei Wochen. Danach sollte die Stärke auf 0,03 % bei zweimal täglicher Anwendung reduziert werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu verringern.
Ist nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung zu erkennen, sind andere Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen.
Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: weißes Vaselin, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs und Hartparaffin.
Tacrolimus darf nur von Dermatologen beziehungsweise Ärzten mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung des atopischen Ekzems mit immunmodulierenden Therapien verschrieben werden.

⌦ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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

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

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

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

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

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

⌦ Kosten

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

Preisvergleich (Preise in €)

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

⌦ Wirkungen

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

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

⌦ Wirksamkeit

Die Wirksamkeit wurde in fünf maßgeblichen Phase-III-Studien geprüft, die in Europa und Amerika durchgeführt wurden. Bei den eingeschlossenen Patienten war im Durchschnitt ein Drittel der Körperoberfläche erkrankt und ungefähr die Hälfte der Patienten litten unter einer schweren Erkrankung.
Die Behandlung mit Tacrolimus-Salbe zeigte im Vergleich zur Salbengrundlage in direkt vergleichenden Studien über eine Behandlungsdauer von drei bis zwölf Wochen signifikant bessere Ergebnisse. Ungefähr drei- bis viermal mehr Patienten sprachen auf Tacrolimus versus Salbengrundlage an (Salbengrundlage 7-8 %, 0,03 % Tacrolimus zirka 35 %, 0,1 % Tacrolimus zirka 40 %).

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

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

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

⌦ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

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

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,8 % zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl handelte es sich um Infektionen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklangen. Bei transplantierten, mit Immunsuppressiva behandelten Patienten ist das Risiko der Entstehung eines Lymphoms erhöht; daher sind mit Tacrolimus behandelte Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, zu überwachen, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Tacrolimus in Erwägung zu ziehen.

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.