

Arzneimittel-Richtlinien

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 26. Februar 2002 beschlossen, die Anlage 4 der Arzneimittel-Richtlinien/AMR in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 3. August 1998 (BAnz. S. 14 491), Anlage 4 zuletzt geändert am 3. Mai 2001 (BAnz. S. 18 422) wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen:

Therapiehinweis nach Nr. 14 Arzneimittel-Richtlinien

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

Indikation:

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

Wirkungsweise:

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

Wirksamkeit:

Verschiedene randomisierte, aber auch zahlreiche unkontrollierte Studien konnten zeigen, dass bei einem Teil der Patienten mit hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren durch Gabe von rhEPO die Anämie korrigiert und der Bedarf an Transfusionen reduziert werden konnte. Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit von

EPO ergab, dass etwa 79% der Patienten mit Plasmozytom, 40% der Patienten mit soliden Tumoren, jedoch nur 13% der Patienten mit myelodysplastischem Syndrom von einer Therapie mit rhEPO profitieren. Leider weisen die bisher durchgeführten kontrollierten klinischen Studien zum Stellenwert des rhEPO methodische Schwachpunkte auf. Auch eine sichere Beurteilung der Verbesserung der Lebensqualität durch rhEPO kann anhand der bisher durchgeführten klinischen Studien nicht erfolgen. Die Frage einer möglichen Lebensverlängerung durch rhEPO ist derzeit noch Gegenstand der klinischen Forschung.

☒ Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen:

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

Weder in-vitro- noch klinische Studien haben bisher Hinweise auf eine Stimulation des Tumorwachstums ergeben.

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

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungweise

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

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

des sTFR nach 2 – 4 Wochen) nicht erfüllen, ist die Gabe von rhEPO nach 4 Wochen zu beenden.

Kontrollierte Therapiestudien mit rhEPO sind dringend erforderlich, um prädiktive Faktoren genauer zu definieren und Fragen wie z.B. der Verbesserung der Lebensqualität durch rhEPO beantworten zu können. Bisherige pharmakoökonomische Studien weisen auf eine im Vergleich zu alleinigen Transfusionen ungünstigere Kosten-Nutzen-Relation von rhEPO hin. Nach aktuellen Berechnungen ist davon auszugehen, dass zur Vermeidung einer Transfusion bei einem Patienten fünf Patienten mit rhEPO behandelt werden müssen.

 **Kosten:**

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

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

Stand: 15.09.2001

Beschluss wurde aufgehoben

Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien

Leflunomid

(z. B. Arava[®])

☒ Indikation

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

☒ Wirkungen

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

☒ Wirksamkeit

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

☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Unerwünschte Wirkungen:

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

ein Auswaschverfahren durchgeführt werden. Darüber hinaus kann die Wirkung von Leflunomid verstärkt werden durch Rifampicin und Cimetidin. Aufgrund additiver hepatotoxischer Effekte sollte während der Leflunomidbehandlung auf Alkohol verzichtet werden.

Kontraindiziert ist Leflunomid u. a. bei:

- schweren unkontrollierbaren Infekten
- Leberfunktionsstörungen
- mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz
- Patienten mit schweren Immundefekten

Patienten mit deutlich eingeschränkter Knochenmarkfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie, die andere Ursachen als die rheumatoide Arthritis haben

- Patienten mit schwerer Hypoproteinämie, z. B. bei nephrotischem Syndrom
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Patienten unter 18 Jahren
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Leflunomid

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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

Kosten

Jahreskosten für Leflunomid/Arava® *

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

* auch als preisgünstiges Import-Arzneimittel verfügbar

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

Beispiele für Methotrexat (MTX) mit und ohne Folsäure

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

Beispiele für Sulfasalazin

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

Stand: 19.02.2002

Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien

Infliximab bei Rheumatoider Arthritis

(z.B. Remicade®)

☒ Indikation

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

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

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

☒ Wirkungen

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

☒ Wirksamkeit

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

Eine Verbesserung der klinischen Symptomatik (definiert als mindestens 20%ige Reduktion nach den ACR-Kriterien) wurde bei der später zugelassenen Applikationsweise (3 mg / Kg Körpergewicht alle 8 Wochen + MTX) nach 54 Wochen bei 36 von 86 Patienten (42 %) beobachtet, (Placebo + MTX: 15 / 88). Auch ein

radiologischer Score (Hemmung der Progression der 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.

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

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

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

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

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

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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

Bei der Indikation Rheumatoiden 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-Hemmern besteht und keine gesicherte Kontraindikation für MTX oder Infliximab vorliegt, ist derzeit eine Prioritätensetzung aufgrund der Studienlage nicht möglich (Klippel). Damit stellt die Wirtschaftlichkeit einen wesentlichen Gesichtspunkt bei der Produktwahl dar. Die Praxisausstattung (Unterbringung für die 2stündige Infusion und die 1-2stündige Nachüberwachung) begründet keine unwirtschaftliche Produktwahl.

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

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

☒ **Kosten**

Bei rheumatoider Arthritis werden für einen Erwachsenen pro Infusion 2 bzw. 3 Trockenampullen benötigt (3mg/kg Körpergewicht). Somit ist pro Infusionen 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,- €)

Stand: 20.02.2002

Beschluss wurde aufgehoben

Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien

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

☒ Indikation

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

☒ Wirkung

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

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

☒ Wirksamkeit

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

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

In einer ebenfalls auf zunächst zwei Jahre angelegten multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Copolymer 1 an 251 Patienten mit schubförmig verlaufender MS untersucht. Der primäre Endpunkt war die Schubfrequenz im Behandlungszeitraum. In der Verum-Gruppe betrug die mittlere Schubrate im Untersuchungszeitraum 1,19, in der Placebogruppe 1,68, der Unterschied war statistisch signifikant. Die Behandlung hatte keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Gehfähigkeit oder die anhaltende Progression des Behinderungsgrades (> 90 Tage). Dies wurde darauf zurückgeführt, dass Patienten in einem relativ frühen Krankheitsstadium eingeschlossen waren. In einem weiteren Schritt wurde die Studie um 1 bis 11 Monate verlängert (im Mittel 5,2 Monate in der Verum- und 5,9 Monate in der Placebo-Gruppe). Die Studienbedingungen der 24-monatigen Primärstudie blieben

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

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

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

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

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

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

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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

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

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

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

Glatirameracetat ist nicht indiziert und damit unwirtschaftlich bei

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

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

☒ Kosten

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

* Anfallende Laborkosten sind hierbei nicht berücksichtigt.

Stand: 20.02.2002

Beschluss wurde aufgehoben

Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien

Trastuzumab (Herceptin®)

☒ Indikation

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

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

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

☒ Wirkungen

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

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

☒ Wirksamkeit

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

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

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

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

☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

medikamentösen Standardtherapie behandelt werden (z. B. ACE-Hemmer, Diuretika).

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

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

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Voraussetzung für die Verordnung von Trastuzumab ist der immunhistochemische Nachweis der Überexpression von HER2 des Grades (3+).

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

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

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

Kosten

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

Der Preis für 1 Ampulle zu 150 mg beträgt 962,90 €. Bei einer 70 kg schweren Patientin reicht dies für die wöchentliche Erhaltungsdosis, es entstehen im Quartal Kosten von zirka 11.550,00 €. Die Kombination mit Paclitaxel (175 mg/m² alle 21

Tage) verteuert die Therapie um zirka auf das Doppelte. Üblicherweise erfolgt die Therapie bis zur Progression.

Stand: 19. Februar 2002

Beschluss wurde aufgehoben

Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien

Tibolon (z. B. Liviella®)

☒ Indikation

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

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

Die tägliche Dosierung beträgt 2,5 mg.

☒ Wirkung

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

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

☒ Wirksamkeit

In klinischen Studien reduziert Tibolon in einer Dosierung von 2,5 mg täglich aufgrund seiner estrogenen Wirkungen klimakterischer Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Urogenitalatrophien vergleichbar gut wie die klassische Estrogen-Gestagen-Kombination (z.B. 2 mg 17 β -Estradiol und 1 mg Norethisteronacetat).

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

Es treten signifikant weniger Brustschmerzen auf.

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

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

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

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

☒ Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

Eine strenge Indikationsstellung ist bei Hypercholesterinämie erforderlich.

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

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

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

☒ Empfehlungen zur Wirtschaftlichkeit und Verordnungsweise

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

Tibolon ist pharmakologisch keine Monotherapie, sondern eine Kombination aktiver Metabolite, und auch pharmakodynamisch oder „zeitlich“ keine Innovation. Therapeutisch besteht Vergleichbarkeit zu Oestrogen-Gestagen-Kombinationen. Zur Osteoporose-Prävention bzw. –Therapie besteht in Deutschland im Gegensatz zu vielen Kombinationspräparaten keine Zulassung.

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

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

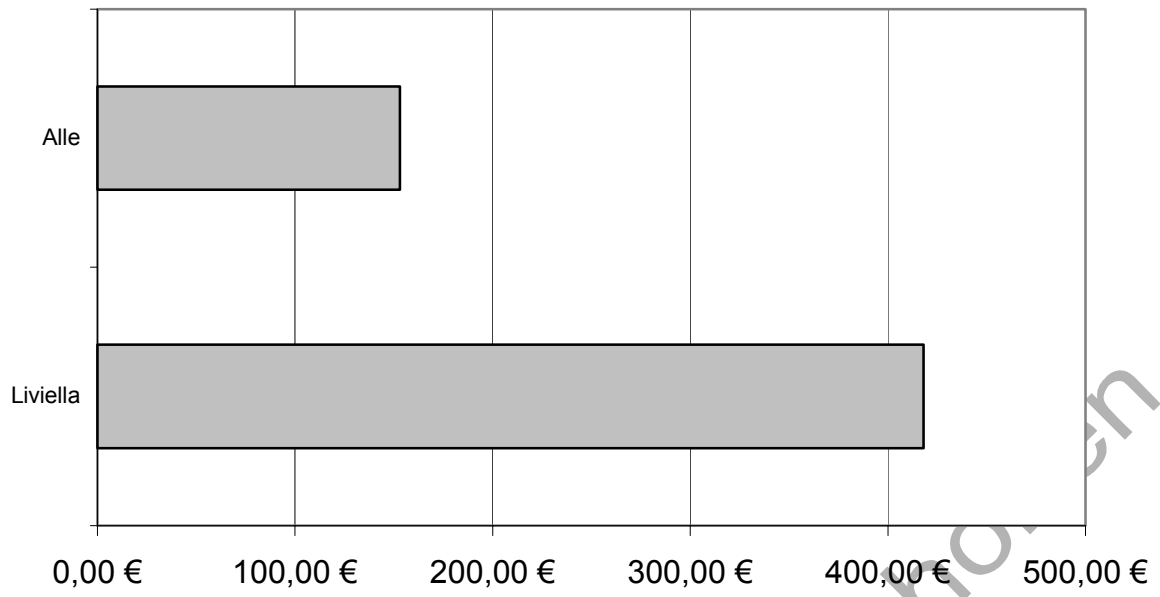
Die klinische Bedeutung der Senkung des HDL-Cholesterin-Spiegels ist derzeit unklar. Es bleibt im Gegenteil abzuklären, ob die HDL-Senkung durch Tibolon eine kardiovaskuläre Schutzfunktion möglicherweise sogar verschlechtert.

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

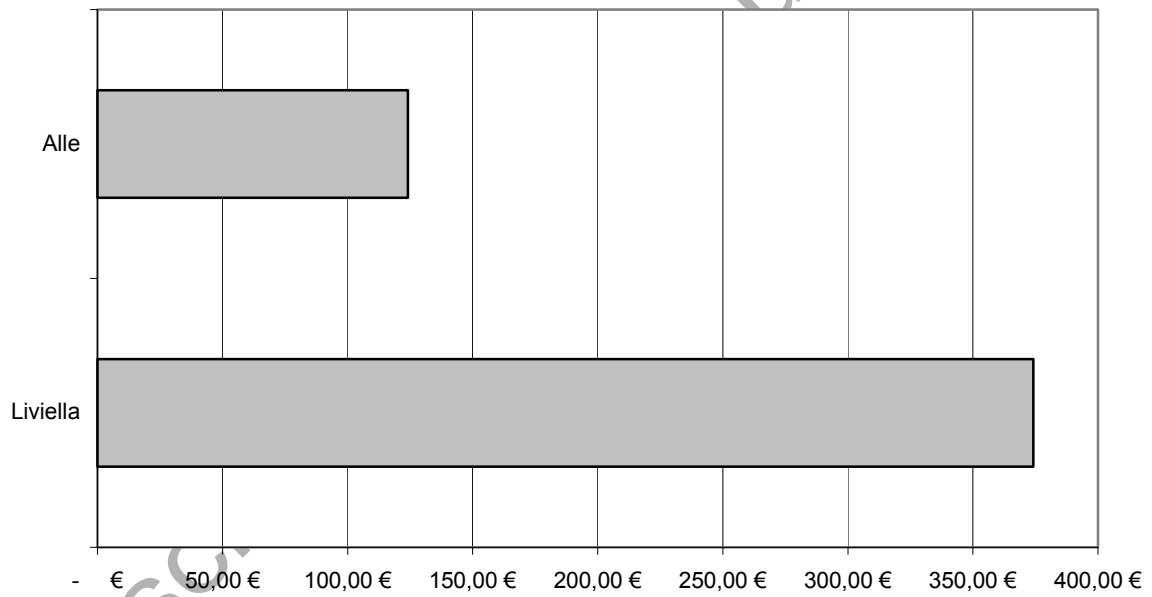
Kosten

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

Preisvergleich für N1



Preisvergleich für N3



* preiswerte Importarzneimittel vorhanden

Stand: 19. Februar 2002

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

Siegburg, den 26. Februar 2002

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende

Jung

Beschluss wurde aufgehoben