

Neu eingeführte Arzneimittel 2006

Der Arzneiverordnungs-Report 2007 (1) schildert die Verordnungen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nach dem Arzneimittelversorgungs-Wirtschaftlichkeitsgesetz, das 2006 wirksam geworden ist. Die wichtigsten Elemente sind:

- die Zuzahlungsbefreiung für Arzneimittel, deren Apothekenverkaufspreis mindestens 30% unter dem Festbetrag liegt,
- die Anpassungen in den Festbeträgen sowie
- der 10%ige Generikaabschlag in Verbindung mit dem Verbot von Naturalrabatten.

Im Gesamtjahr betrug die Steigerung der Ausgaben im GKV-Fertigarzneimittelmarkt nur 0,6% auf absolut 23,7 Milliarden EUR. Unterschiedliche Faktoren nahmen Einfluss. Dabei haben sich die Abnahme bei der Zahl der Verordnungen und bei den Preisen positiv und die Zunahme im Wert der Verordnungen sowie der Anstieg der Mehrwertsteuer negativ ausgewirkt. Als problematisch bezeichnen die Herausgeber die Preisgestaltung für innovative Arzneimittel. Es bestehe die Gefahr, dass einzelne Hersteller eine Monopolstellung ausnutzen, um extrem hohe Preise festzusetzen. Damit werde „die freie Preisgestaltung zur Farce“.

Im Jahre 2006 wurden 27 Arzneimittel neu zugelassen. Im Arzneiverordnungs-Report werden sie seit vielen Jahren nach folgenden Gesichtspunkten beurteilt (2):

A = Innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz,

B = Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien,

C = Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten,

D = nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert.

17 der neuen Arzneimittel wurden mit **A** beurteilt. Viele dieser als innovativ eingestuften Wirkstoffe können zum Zeitpunkt der Marktzulassung jedoch nicht hinsichtlich ihres medizinischen Stellenwertes beurteilt werden, da aussagekräftige klinische Studien zur Beurteilung ihres Nutzens im Vergleich zur derzeit als Standard geltenden Therapie meistens nicht vorliegen. Darüber hinaus ist eine Abwägung des Nutzens gegen die Risiken unter Alltagsbedingungen anhand der randomisierten, kontrollierten Studien mit häufig stark selektionierten Patientenkollektiven und kurzer Beobachtungsdauer nicht möglich. Viele dieser mit **A** beurteilten Substanzen mögen innovativ oder

neuartig sein, aber therapeutisch relevant sind sie nur für ganz wenige Patienten. Allein acht wurden ausdrücklich für seltene Erkrankungen zugelassen (Orphan Drugs). Das bedeutet unter anderem: Ein Ausschuss muss festgestellt haben, dass es sich um ein Arzneimittel mit seltener Indikation ohne alternative Behandlungsmöglichkeit handelt. Die Zulassung erfolgt unter erleichterten Bedingungen. Das alleinige Vertriebsrecht ist dem Hersteller für zehn Jahre garantiert. Insgesamt stehen in Europa 40 Arzneimittel auf der Liste der Orphan Drugs.

Die allgemeine Bedeutung eines Arzneimittels kann natürlich nicht allein mit einem Buchstaben (**A, B, C, D**) charakterisiert werden. Die meisten Leser unserer kurzen Übersicht werden feststellen, dass sie kein Medikament mit „therapeutischer Relevanz“ für die tägliche Praxis finden. Therapeutisch relevant wären ganz andere Innovationen.

Die Preise sind, wie im Arzneiverordnungs-Report seit Jahren üblich, in EUR/DDD angegeben. Dabei ist die defined daily dose (DDD, definierte Tagesdosis) die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen und wird von der WHO festgesetzt. Die DDD ist eine rechnerische Maßeinheit und entspricht nicht unbedingt der empfohlenen oder tatsächlich verordneten Tagesdosis. Wenn eine offizielle Definition der Tagesdosis fehlt, gelten die Angaben der Hersteller. Für die Preise gilt der Stand vom 1.4.2007. Diese Preisangaben sind für die Kalkulation der aktuellen Kosten zwar unpraktisch, aber sie können die Preise der neuen Arzneimittel 2006 vergleichend darstellen und nur darum geht es in diesem Zusammenhang.

Alglucosidase alfa (Myozyme[®] ; A) ist eine rekombinant hergestellte Glukosidase zur Behandlung einer Glykogen-Speicherkrankheit (M. Pompe), die ohne Behandlung häufig wenige Monate nach der Geburt zum Tode führt. Die Krankheit kommt bei einem von 40 000 Neugeborenen vor. Die Behandlung eines 5,5 kg schweren Kindes, 20 mg/kg i.v. alle zwei Wochen, kostet 39.000 EUR/Jahr.

Galsulfase (Naglazyme[®] ; A) ist das zweite rekombinant hergestellte Enzym, das 2006 zur Behandlung einer seltenen Speicherkrankheit (Mukopolysaccharidose VI) zugelassen wurde. Die betroffenen Kinder leiden unter Skelettanomalien und Herzklappenfehlern. Die Stoffwechselstörung und ihre funktionellen Auswirkungen bilden sich unter der Substitution (1 mg/kg einmal/Woche) rasch zurück. Die Behandlung eines Kindes von 10 kg KG kostet 200.115 EUR/Jahr.

Carbetocin (Pabal[®] ; B) ist ein Oxytocin-Analogon, das zur Prophylaxe einer Uterusatonie nach Kaiserschnitt angewandt werden kann. Oxytocin hat eine kurze Halbwertszeit (4-10 Minuten) und muss daher infundiert werden. Die Halbwertszeit von Carbetocin ist 40 Minuten. Eine einmalige i.v. Injektion ist daher ausreichend und darf nicht wiederholt werden. Abgesehen von der Pharmakokinetik unterscheidet sich Carbetocin nicht von Oxytocin in der Wirksamkeit oder im Profil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Beim Vergleich der Kosten von Carbetocin (34,41 EUR/DDD) und Oxytocin (5,35 EUR/DDD) muss bei Oxytocin das Infusionssystem zusätzlich berücksichtigt werden.

Clofarabin (Evoltra[®] ; B) wurde im beschleunigten Zulassungsverfahren im Jahre 2004 von der Food and Drug Administration (FDA) und 2006 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)

zugelassen zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) bei Kindern und Jugendlichen, die nach mindestens zwei Vorbehandlungen ein Rezidiv erleiden oder refraktär sind. Die Zulassung dieses Nukleosidanalogs erfolgte im wesentlichen auf dem Boden der Ergebnisse einer offenen Phase-2-Studie, in der 61 Kinder mit refraktärer oder rezidivierter ALL behandelt wurden. Die Ansprechquote betrug 30%, darunter zwölf komplette Remissionen, so dass bei neun Patienten eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden konnte. Weitere Phase-3-Studien zur kombinierten Behandlung der ALL mit Clofarabin und etablierten Zytostatika müssen den klinischen Stellenwert der Substanz klären. Die Therapie mit Clofarabin kostet 30.832 EUR/Therapiezyklus und sollte ausschließlich im Rahmen kontrollierter klinischer Studien erfolgen.

Daptomycin (Cubicin® ; A) haben wir eingehend besprochen (3). Es ist als Reserveantibiotikum zur Behandlung komplizierter Haut- und Weichteilinfektionen und Rechtsherz-Endokarditiden mit Methicillin-sensitivem bzw. Methicillin-resistentem *S. aureus* (MRSA) zugelassen. Bei Linksherz-Endokarditiden mit diesen Erregern wird frühzeitig operiert (Klappenersatz; 4). Allerdings stiegen bei 25% der Patienten die zuvor normalen Kreatinkinase-Werte unter Daptomycin an, teilweise bis über das Zehnfache der Norm. Bei 2,5% der Patienten musste es deshalb abgesetzt werden (Tagestherapiekosten 101 EUR). **Tigecyclin (Tygacil® ; B)** ist ein weiteres neues Reserve-Antibiotikum, das zur Behandlung komplizierter Infektionen mit multiresistenten Erregern zugelassen worden ist (5; vgl. 31). Tagestherapiekosten 129 EUR.

Dasatinib (Sprycel® ; B) ist ein neuer Tyrosinkinase-Inhibitor, der im November 2006 von der EMEA für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen bzw. akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Imatinib (Glivec® ; 6) zugelassen wurde. Angezeigt ist Dasatinib angesichts fehlender Therapieoptionen auch für die Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) ALL oder lymphatischer Blastenkrise einer CML, die auf Imatinib nicht mehr ansprechen, um z.B. den Zeitraum bis zu einer allogenen Stammzelltransplantation zu überbrücken. Dasatinib ist *in vitro* deutlich wirksamer als Imatinib und ist gegen die meisten erworbenen BCR-ABL-Mutationen aktiv. Dasatinib ist in Phase-1- und Phase-2-Studien hinsichtlich Wirksamkeit und kurzfristiger Toxizität bei Patienten mit CML und Ph+ ALL untersucht worden (7). Dasatinib wird vermutlich die unbefriedigenden Therapieergebnisse von Imatinib bei Patienten mit fortgeschrittener CML oder Ph+ ALL nicht entscheidend verbessern. Unterschiede im Toxizitätsprofil im Vergleich zu Imatinib, wichtige Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Metabolisierung u.a. über CYP3A4) und die sehr hohen Jahrestherapiekosten von Dasatinib (bei der derzeit empfohlenen Dosierung von zweimal 70 mg/d ca. 65.000 EUR/Jahr) sind zu beachten (8).

Sorafenib (Nexavar® ; A) und Sunitinib (Sutent® ; A) sind zwei weitere im Jahre 2006 zugelassene Multikinase-Inhibitoren mit Aktivität u.a. gegen Rezeptor-Tyrosinkinasen, die für Zellwachstum und Blutversorgung von Tumoren wichtig sind. **Sorafenib** wurde im Juli 2006 von der EMEA zunächst zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen, bei denen eine vorherige Therapie mit Zytokinen (Interferon alfa, Interleukin-2) versagt hat oder die für eine solche Therapie nicht geeignet sind. Die klinische Wirksamkeit von Sorafenib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wurde in Phase-2- und Phase-3-Studien gegenüber Placebo,

nicht aber mit Sunitinib (s. u.), verglichen. In der Phase-3-Studie (9) konnte bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die zuvor zumindest eine Immuntherapie mit einem Zytokin erhalten und darauf nicht mehr angesprochen hatten, eine Verbesserung sowohl des progressfreien als auch des Gesamtüberlebens (um drei Monate) gegenüber Plazebo erreicht werden. Die Rate objektiver Remissionen betrug allerdings nur 10% im Sorafenib- gegenüber 2% im Plazebo-Arm. Sorafenib wird über CYP450 Isoenzyme, aber auch durch Konjugation mit Glucuronsäure metabolisiert. Die daraus resultierenden Wechselwirkungen sind nur teilweise bekannt. Wie so häufig bei rasch zugelassenen neuen Wirkstoffen in der Onkologie fehlen auch aussagekräftige Untersuchungen zur Pharmakokinetik bei schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung. Häufige UAW von Sorafenib sind Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom und andere Hautreaktionen, Müdigkeit, Gewichtsverlust sowie arterielle Hypertonie. Die Therapiekosten von Sorafenib betragen bei einer empfohlenen Tagesdosis von zweimal 400 mg 160,12 EUR/d bzw. 58.445 EUR/Jahr. Im Oktober 2007 wurde die Zulassung von Sorafenib um die Behandlung von Patienten mit Leberzellkarzinom erweitert.

Auf die im Vergleich mit Sorafenib ähnlichen UAW (sehr häufig Hypothyreose, auch arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz; 10, 11) und auf klinische Studien mit **Sunitinib** bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST; 10) sind wir bereits ausführlich eingegangen. Sunitinib wurde im Juli 2006 von der EMEA neben der Behandlung von Imatinib-refraktären GIST-Patienten auch für die Therapie fortgeschrittener, therapierefraktärer Nierenzellkarzinome zugelassen. Bemerkenswert ist, dass bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom für Sunitinib bisher keine Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien vorliegen. In Phase-2-Studien wurde als primärer Endpunkt das Ansprechen auf Sunitinib untersucht und in zwei Studien eine partielle Remission bei jeweils etwa 40% der Patienten erreicht. In einer offenen Phase-3-Studie wurde bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom die Wirksamkeit von Sunitinib mit Interferon alfa verglichen und eine Überlegenheit für Sunitinib im ereignisfreien Überleben, bisher jedoch nicht im Gesamtüberleben, gezeigt (12). Die Therapiekosten von Sunitinib betragen bei der empfohlenen Tagesdosis von 50 mg/d für vier Wochen mit anschließender Therapiepause von zwei Wochen 146 EUR/d und 53.287 EUR/Jahr.

Deferasirox (Exjade® ; B) ist nach Deferipron (Ferriprox® ; 13) der zweite, von der EMEA zugelassene (August 2006), oral applizierbare Chelatbildner zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen bei Patienten mit Thalassaemia major (in Deutschland ca. 700 Patienten). Deferasirox ist auch zur Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung bei Patienten mit anderen Anämien zugelassen, wenn eine Deferoxamin-Therapie kontraindiziert oder unangemessen ist. In einer Phase-3-Studie wurde die Wirksamkeit unterschiedlicher Dosen von Deferoxamin (Desferal®) oder Deferasirox bei Kindern (n = 299) und Erwachsenen (n = 287) mit Thalassaemia major verglichen (14). Die Dosierung der Eisenchelator orientierte sich an der Eisenkonzentration in der Leber. In beiden Behandlungsgruppen wurde die Eisenkonzentration in der Leber und das Serum-Ferritin dosisabhängig gesenkt. Der primäre Endpunkt der Studie, eine äquivalente Wirksamkeit von Deferasirox, konnte jedoch in den Dosisbereichen 20 mg/kg/d nicht erreicht werden. Vergleichende Studien von Deferasirox mit einer

Monotherapie mit Deferipron bzw. einer alternierenden oder sequenziellen Therapie mit Deferipron und Deferoxamin wurden bisher nicht durchgeführt. Häufigste UAW unter Therapie mit Deferasirox sind gastrointestinale Störungen, Hautreaktionen und bei etwa einem Drittel der Patienten Erhöhung des Serum-Kreatinins. Nach Markteinführung sind der FDA Fälle von Panzytopenie und akutem Nierenversagen, z.T. mit tödlichem Ausgang, gemeldet worden. Daten zu langfristig auftretenden UAW nach Deferasirox liegen noch nicht vor. Der in Werbebroschüren des pharmazeutischen Herstellers von Deferasirox (Novartis) vermittelte Eindruck, dass dieser Wirkstoff bereits heute als Standardtherapie der chronischen Eisenüberladung gelten kann, ist falsch. Standardtherapie ist weiterhin Deferoxamin und bei Patienten mit Thalassaemia major mit Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Deferoxamin bzw. Problemen in der subkutanen Verabreichung sollte zunächst Deferipron unter Beachtung möglicher UAW, insbesondere Neutropenie (vgl. 13), verordnet werden. Die Tagestherapiekosten für eine Dosis Deferasirox von 20 mg/kg/d (102 EUR) sind nahezu gleich wie die von 40 mg/kg/d Deferoxamin (106 EUR). Die Kosten für eine Therapie mit Deferipron (dreimal 25 mg/kg/d) betragen für einen 70 kg schweren Patienten knapp 30 EUR.

Dexrazoxan (Savene[®]; A) ist als Orphan drug zur Behandlung einer Extravasation von Anthrazyklinen bei Erwachsenen zugelassen worden. Akzidentelle Extra- bzw. Paravasate von Anthrazyklinen, die in weniger als 0,1% aller Anthrazyklin-Gaben auftreten, können zu Ulzerationen und z.T. ausgedehnten Nekrosen führen. Neben chirurgischer Intervention wurden bisher als lokale, empirische Maßnahmen DMSO, intermittierende Kälteapplikation, Kortikosteroide und die Hochlagerung der betroffenen Extremität empfohlen. Die Wirksamkeit von Dexrazoxan wurde bisher in zwei offenen, unkontrollierten, multizentrischen Phase-2-Studien an insgesamt 80 Patienten untersucht. Als primärer Endpunkt wurde die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention nach akzidenteller Anthrazyklin-Extravasation, am häufigsten nach Epirubicin, analysiert. Insgesamt waren in beiden Studien nur 54 Patienten hinsichtlich Wirksamkeit auswertbar, von denen ein Patient eine chirurgische Intervention benötigte. Dexrazoxan sollte spätestens sechs Stunden nach Extravasation und dann an drei aufeinander folgenden Tagen (Tag 1: 1000 mg/m², Tag 2: 1000 mg/m², Tag 3: 500 mg/m²) als intravenöse Infusion über 1-2 Stunden verabreicht werden. Als UAW bzw. unerwünschte Arzneimittelereignisse traten insbesondere Schmerzen an der Injektionsstelle, gastrointestinale Störungen sowie Leber- und Hämatoxizität auf, wobei gastrointestinale Störungen bzw. Hämatoxizität auch durch die Anthrazyklin-haltige Chemotherapie ausgelöst wurden. Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion wurden in den Studien nicht untersucht und sollten deshalb nicht mit Dexrazoxan behandelt werden. Die Kosten für die dreitägige Behandlung (2500 mg/m² entsprechend 4500 mg/Patient) betragen 11.960 EUR. Seit Juni 2007 ist ein anderes Präparat von Dexrazoxan (Cardioxane[®]) auch zur Vorbeugung von chronischer kumulativer Kardiotoxizität durch Verwendung von Anthrazyklinen zugelassen (vgl. 15), wobei sich die Dosierung (abhängig vom verwendeten Anthrazyklin etwa 1000 mg/m² 30 Minuten vor Gabe des Anthrazyklins) und insbesondere der Preis (ca. 2.624 EUR für 2500 mg/m²) deutlich unterscheiden. Cardioxane[®] ist (bisher) nicht zur Behandlung von Anthrazyklin-Extravasaten zugelassen, so dass eine kostengünstige Therapie mit diesem Präparat derzeit ein Off-Label-Use ist. Unabhängig von der Frage nach den Gründen für diese enormen Preisunterschiede ist jetzt rasch eine Stellungnahme der Krankenkassen erforderlich, dass dieser Off-Label-Use geduldet wird.

Entecavir (Baraclude[®] ; B) ist ein Nukleosidanalogon zur Behandlung der Hepatitis B. Wir haben das Medikament bereits eingehend besprochen (16). Resistenzen gegen diese Substanz entwickeln sich vergleichsweise langsam. Bei Lamivudin-Resistenz können aber auch gegen Entecavir Kreuzresistenzen vorliegen. Dies ist unbedingt beim Einsatz dieses Medikaments zu bedenken. Als Mittel der ersten Wahl würden wir Entecavir nicht empfehlen, da es in Tierversuchen eine karzinogene Potenz gezeigt hat und noch keine Langzeitdaten beim Menschen vorliegen. Tagestherapiekosten 16,23 EUR, Lamivudin (Epivir[®]) 4,23 EUR.

Fomepizol (Fomepizole OPI[®] ; A) ist ein Alkoholdehydrogenase-Hemmer, der zur Behandlung der akuten Ethylenglykolvergiftung (Frostschutzmittel) zugelassen ist. Die Alkoholdehydrogenase setzt aus Ethylenglykol, das unverstoffwechselt nicht toxisch ist, sehr toxische Spaltprodukte frei. Die übliche Therapie dieser Vergiftung ist Äthylalkohol in hoher Dosierung, um die Dehydrogenase zu besetzen und die renale Ausscheidung des nicht verstoffwechselten atoxischen Ethylenglykols zu fördern. Bei schweren Vergiftungen wird hämodialysiert. Fomepizol ist besser dosierbar als Äthylalkohol, aber teurer: eine Behandlung kostet 7.300 EUR.

Gadofosveset (Vasovist[®] ; B) ist ein paramagnetisches Kontrastmittel für die MRT-Angiographie. An die besondere UAW der Gadoliniumkontrastmittel, die nephrogene systemische Fibrose, sei erinnert (17). Die Kosten für die einmalige Anwendung sind 142,91 EUR.

Hexaminolevulinat (Hexvix[®] ; A) wird bei der Diagnostik des Blasenkarzinoms eingesetzt. Das Prinzip der Fluoreszenzzytoskopie beruht auf der Anreicherung des Fluorochroms in den Karzinomzellen. Es hat die Diagnostik des Carcinoma in situ erleichtert. Kosten pro Anwendung 515,25 EUR.

Die Einführung des **Impfstoffs gegen Humane Papillomviren (HPV; Gardasil[®] ; A)** haben wir optimistisch, aber auch kritisch begleitet (18). Zurzeit ist noch nicht klar, welchen zusätzlichen Nutzen Frauen von der Impfung haben. Es ist dringend erforderlich, dass in Registern erfasst wird, welche möglicherweise HPV-abhängigen Krankheiten bei geimpften und nicht-geimpften Frauen auftreten. Bei den Krankenversicherungen laufen alle Informationen zusammen, die ausgewertet werden könnten. Dies geschieht bis heute leider nicht. Aus der Analyse dieser Daten ließe sich in vielen Jahren die entscheidende Frage beantworten: werden Zervixkarzinom und andere HPV-abhängigen Krankheiten durch die Impfung wirklich seltener? Mittlerweile verbraucht die Impfkation beträchtliche Teile des Arzneimittelbudgets. Die Kosten für eine Grundimmunisierung sind in Deutschland und Österreich im Vergleich zu USA unangemessen hoch (477 EUR bzw. 624 EUR bzw. 360 US \$).

Ivabradin (Procoralan[®] ; A) ist eine Substanz mit einem neuartigen Wirkprinzip. Es senkt die Herzfrequenz durch Blockade eines kardialen I_f-Kanals, der wie der Kalium- und Kalziumkanal für die Regulation der Repolarisationsdauer verantwortlich ist. UAW auf die Kontraktilität des Herzens und die glatte Gefäß- oder Bronchialmuskulatur fehlen. Ivabradin wurde im Januar 2006 zur Behandlung der stabilen Angina pectoris bei Kontraindikation von Betablockern zugelassen und wurde im gleichen Jahr bereits mehr als 10 000 mal verordnet (wie Rimonabant und Rotigotin s.u). Es gibt Untersuchungen, die eine antianginöse Wirksamkeit nachweisen und die vergleichbar sein soll mit der von Atenolol oder Amlodipin (19, 20, 21). Ob sich die Behandlung mit der Substanz langfristig günstig

auf die Häufigkeit von Herzinfarkten oder auf die Letalität auswirkt, ist nicht bekannt. Wenn Betablocker kontraindiziert sind (Zulassungsindikation), wird stattdessen heute oft mit Kalziumantagonisten (speziell Verapamil) behandelt. Ob im Vergleich dazu Ivabradin einen Zusatznutzen bringt, ist nicht untersucht. Bei etwa 15% der Patienten treten durch die Wirkung auf die I_f -Kanäle der Netzhaut eigentümliche Sehstörungen auf: Lichtblitze und helle Areale im Gesichtsfeld. Über UAW, speziell auf die Retina bei chronischer Einnahme, ist noch nichts bekannt. Die Tagestherapiekosten sind 2,47 EUR (Verapamil ~0,40 EUR, Metoprolol ~0,40 EUR). Es handelt sich um eine neuartige und besonders in der Langzeittherapie noch unzureichend untersuchte teure Substanz. Sie sollte zunächst nur in klinischen Studien angewandt werden.

Lanthankarbonat (Fosrenol® ; A) wird als Phosphatbinder bei Dialysepatienten eingesetzt, die auf die sonst üblichen Kalziumsalze mit schwerer Hyperkalzämie reagieren. Tagestherapiekosten 11,61 EUR, Kalziumkarbonat 1,10 EUR.

Natalizumab (Tysabri® ; A) ist ein humanisierter Antikörper gegen das $\alpha_4\beta_1$ -Integrin, ein Adhäsionsmolekül, das u.a. auf Lymphozyten exprimiert wird. Der Antikörper hemmt die Infiltration der Lymphozyten in das ZNS und soll so den Verlauf der Multiplen Sklerose günstig beeinflussen. Drei Monate nach der Zulassung in den USA (2005) wurde der Vertrieb wieder gestoppt, weil bei drei Patienten eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) aufgetreten war. Alle bis dahin weltweit behandelten 3116 Patienten wurden mit MRT und Liquorpunktion nachuntersucht. Zusätzliche Patienten mit PML wurden nicht entdeckt. Daraufhin wurde Tysabri 2006 wieder zugelassen (22) mit der Auflage, dass alle behandelten Patienten registriert werden müssen. Diese Auflage fehlt bei der europäischen Zulassung. Das ist bedauerlich. Es wäre ein großer Fortschritt für die Arzneimitteltherapiesicherheit, wenn nach der Einführung *aller* neuen Medikamente mit unklarem Risikoprofil *alle* behandelten Patienten in Registern geführt werden müssten. Natalizumab sollte sicher nur mit genauer Überwachung des Verlaufs und nur in spezialisierten Kliniken angewandt werden (vgl. 31). Tagestherapiekosten etwa 80 EUR.

Rekombinantes humanes Parathormon (Preotact® ; C) ist zur Behandlung der Osteoporose zugelassen worden. Ein sehr ähnliches Molekül ist unter dem Namen Forsteo® bereits auf dem Markt (23). Das Wirkungs- und UAW-Spektrum ist noch unübersichtlich. Beide Substanzen sind extrem teuer. Die Tagestherapiekosten von Preotact® sind 19,45 EUR und damit etwa 15 mal höher als die der Bisphosphonate. Die Parathormone haben keinen Platz in der Routinetherapie der Osteoporose.

Pegaptanib (Macugen® ; A) ist der erste Hemmstoff des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), der für die Behandlung der feuchten, altersbedingten Makuladegeneration zugelassen wurde. Mittlerweile wurde er von Ranibizumab (Lucentis® ; 24) bzw. Bevacizumab (Off label: Avastin® ; 25) schon wieder verdrängt. Die Wirksamkeit der VEGF-Hemmung ist erwiesen. Die Preisgestaltung der Hersteller beherrscht die Diskussion. Pegaptanib (0,3 mg) kostet 854,15 EUR pro Injektion alle sechs Wochen, Bevacizumab (0,5 mg) bei Off-label-Anwendung etwa 3 EUR.

Rimonabant (Acomplia® ; A/C) wird zur Behandlung der Adipositas vermarktet. Das Fazit unserer Besprechung (26) lautete „Rimonabant führt zu einer signifikanten, aber selbst bei starker Adipositas nur wenig bedeutsamen Gewichtsreduktion. Nach dem Absetzen steigt das Gewicht rasch wieder an.

Die daraus resultierende Notwendigkeit der fortwährenden Einnahme, die dadurch entstehenden erheblichen Kosten und die UAW, vor allem die psychischen, sprechen gegen die Anwendung. Es ist unverständlich, warum die EMA Rimonabant angesichts der problematischen grundlagenwissenschaftlichen Daten und ohne Ergebnisse aus Langzeitstudien zugelassen hat". Dem ist nichts hinzuzufügen außer den Tagestherapiekosten: 3,35 EUR. Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen die Kosten nicht.

Rotavirus-Impfstoff monovalent (Rotarix®) und Rotavirus-Impfstoff pentavalent (RotaTeq® ; A) sind zugelassen, aber von der ständigen Impfkommission (noch) nicht empfohlen worden. Das Fazit unseres Referates der Zulassungsstudien (27) lautete: "In Deutschland sind Rotaviren die häufigste Ursache von Diarrhö bei Kleinkindern. Ein sicherer und effektiver Impfstoff ist daher sehr erwünscht. Nach den Ergebnissen der Studien stehen zwei bezüglich *Morbidität*, aber nicht *Letalität* wirksame und verträgliche orale Impfstoffe zur Verfügung. Die bei einem früher zugelassenen Rotavirus-Impfstoff vermutete UAW, dass nämlich durch die Impfung Invaginationen des Dünndarms häufiger auftreten, wurde in beiden Studien nicht gefunden". Die Grundimmunisierung mit RotaTeq® kostet 192,63 EUR, mit Rotarix® 175,20 EUR.

Rotigotin (Neupro® ; C) ist ein Dopaminrezeptor-Agonist zur transdermalen Anwendung bei M. Parkinson. In der klinischen Wirksamkeit ist Rotigotin dem chemisch ähnlichen Ropinirol (Requib® ; 28) nicht überlegen. Der Zusatznutzen ist noch unklar (31), aber das Molekül ist lipophil und daher transdermal resorbierbar. Das Pflaster muss alle 24 Stunden gewechselt werden. Die Anwendungsart ist beliebt. Rotigotin gehört zu den wenigen Medikamenten, die bereits im Jahr der Einführung mehr als 10 000 mal verordnet wurden. Die anderen beiden waren Rimonabant und Ivabradin – man staunt (s.o.). Die Tagestherapiekosten für Neupro®-Pflaster sind 9,60 EUR, Ropinirol 6,56 EUR, Levodopa plus Benserazid 2,30 EUR.

Sitaxentan (Thelin® ; B) ist ein Endothelinrezeptor-Antagonist zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie. Bosentan (Tracleer®), einen anderen Antagonisten dieser Art, haben wir besprochen (29). In einer vergleichenden Untersuchung an 245 Patienten hatte sich die Sechs-Minuten-Gehstrecke nach 18 Wochen Therapie mit Sitaxentan um 24,9 m verlängert, bei Therapie mit Bosentan fast gleich um 23,0 m (Plazebo: -6,5 m; 30). Es ist nicht nachgewiesen, dass die Therapie einen Einfluss auf die hohe Letalität der Erkrankung hat. UAW sind häufig (Kopfschmerzen, Übelkeit, Ödeme). Die UAW hinsichtlich der Leberfunktion sind seltener als bei Bosentan. Wegen Interaktion mit CYP2C9 muss die Dosierung von Dicumarol deutlich zurückgenommen werden. Die Tagestherapiekosten sind 117,50 EUR und damit ähnlich wie die von Bosentan. Die Alternativen Iloprost (50,87 EUR) und Sildenafil (26,16 EUR) sind deutlich billiger.

Ziconotid (Prialt® ; A) wurde zur intrathekalen Therapie bei Patienten mit sonst nicht behandelbaren Schmerzen zugelassen. Es hemmt N-Typ-Kalziumkanäle, die an der spinalen Schmerzleitung beteiligt sind und hat damit einen anderen Ansatzpunkt als Morphin und Opioide. Nur 1% der Schmerzpatienten müssen intrathekal behandelt werden, in der Regel mit Morphin. Ein direkter Vergleich von Ziconotid intrathekal mit Morphin intrathekal ist nicht bekannt. Vor allem psychiatrische und neurologische UAW müssen beachtet werden. Die Tagestherapiekosten sind 60,26

EUR und damit 460mal höher als die von Morphin. Sicher wird es nur sehr selten eine Indikation geben.

Zusammenfassung: Die neu zugelassenen Arzneimittel 2006 sind für die Routine der täglichen Praxis wenig bedeutsam. Nur drei wurden im Jahr der Zulassung mehr als 10 000 mal verordnet, insgesamt 37 800 Verordnungen (Rimonabant, Rotigotin, Ivabradin). Gardasil, der „Renner“ des Jahres 2007, wurde erst im Oktober 2006 zugelassen. Im Vorjahr waren es vier mit insgesamt 325 000 Verordnungen. Es werden also weniger ganz neue Medikamente verordnet. Auch die Verordnung der Medikamente, die in den letzten zehn Jahren zugelassen wurden, nimmt ab (2005 = 27,5%, 2006 = 23,7% des Gesamtumsatzes). Das verwundert nicht, denn das Preis-Leistungs-Verhältnis der neuen Medikamente ist in der Regel schlechter als das der älteren: die Preise der mittleren Tagesdosis sind höher, zum Teil viel höher, die Wirkungen und UAW aber weniger gut bekannt. Die Hersteller nutzen bei der Preisgestaltung ihre Monopolstellung und vertrauen auf das gute Funktionieren ihrer Marketinginstrumente – aber die verordnenden Ärzte werden kritischer!

Literatur

1. Schwabe, U., und Paffrath, D.: Arzneiverordnungs-Report 2007. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
2. Fricke, U.: in: Innovation im Arzneimittelmarkt. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2000, pp 85-97. Arzneiverordnung in der Praxis 2007, **34**, 51.
3. AMB 2007, **41**, 55. [Link zur Quelle](#)
4. AMB 2007, **41**, 78b. [Link zur Quelle](#)
5. AMB 2007, **41**, 57. [Link zur Quelle](#)
6. AMB 2003, **37**, 28. [Link zur Quelle](#)
7. Schiffer, C.A.: N. Engl. J. Med. 2007, **357**, 258 [Link zur Quelle](#).
8. Ludwig, W.-D., und Rothmann, F.: Arzneiverordnung in der Praxis 2007, **34**, 107.
9. Escudier, B., et al. (TARGET = Treatment Approaches in Renal cancer Global Evaluation Trial): N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 125 [Link zur Quelle](#).
10. AMB 2006, **40**, 95 [Link zur Quelle](#) und 2007, **41**, 53. [Link zur Quelle](#)
11. Chu, T.F., et al.: Lancet 2007, **370**, 2011 [Link zur Quelle](#).
12. Motzer, R.J., et al.: N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 115 [Link zur Quelle](#).
13. AMB 2003, **37**, 69. [Link zur Quelle](#)
14. Cappellini, M.D., et al.: Blood 2006, **107**, 3455 [Link zur Quelle](#).
15. AMB 1999, **33**, 06. [Link zur Quelle](#)
16. AMB 2006, **40**, 29b. [Link zur Quelle](#)
17. AMB 2007, **41**, 87a. [Link zur Quelle](#)
18. AMB 2007, **41**, 03 [Link zur Quelle](#) und 2007, **41**, 92. [Link zur Quelle](#)
19. Borer, J.S., et al.: Circulation 2003, **107**, 817 [Link zur Quelle](#).
20. Tardiff, J.C. et al. (INITIATIVE): Eur. Heart J. 2005, **26**, 2529 [Link zur Quelle](#).
21. Ruzylo, W., et al.: Drugs 2007, **67**, 393 [Link zur Quelle](#).
22. AMB 2006, **40**, 51. [Link zur Quelle](#)
23. AMB 2005, **39**, 09 [Link zur Quelle](#) und 2005, **39**, 84b. [Link zur Quelle](#)

24. AMB 2006, **40**, 91. [Link zur Quelle](#)
25. AMB 2005, **39**, 01. [Link zur Quelle](#) und 2007, **41**, 01. [Link zur Quelle](#)
26. AMB 2007, **41**, 65. [Link zur Quelle](#)
27. AMB 2006, **40**, 52. [Link zur Quelle](#)
28. AMB 1999, **33**, 65. [Link zur Quelle](#)
29. AMB 2002, **36**, 61. [Link zur Quelle](#)
30. Barst, R.J., et al. (STRIDE-2 = **S**itaxsentan **T**o **R**elieve **I**mpaired **E**xercise in pulmonary hypertension-2): J. Am. Coll. Cardiol. 2006, **47**, 2049 [Link zur Quelle](#).
31. Wirkstoff aktuell: <http://www.akdae.de/40/index.html> [Link zur Quelle](#)