

Verordnungsmanagement

Tel. 0 18 05 / 90 92 90 – 30 *

Fax: 0 18 05 / 90 92 90 – 31 *

E-Mail: Verordnungsberatung@kvb.de

**0,14 € pro Minute für Anrufe aus dem deutschen Festnetz,
abweichende Tarife aus Mobilfunknetzen*

■ **Arzneimittel im Blickpunkt -Ausgabe Nr. 10** – 20. Febr. 2008

Wir recherchieren für Sie zu ausgewählten Arzneimitteln oder Arzneimittelgruppen die Studien-Literatur und bereiten diese Informationen fortlaufend für Sie auf.

1. Vergleichbarkeit von Ciclesonid mit anderen inhalativen Glucocorticoiden
2. Produkthaftung bei der perioperativen Überbrückung (Bridging) der oralen Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen beim Hersteller

Lesen Sie unsere bisherigen Ausgaben von Arzneimittel im Blickpunkt in der Rubrik Praxisinformation / Verordnung unter www.kvb.de

Wir möchten Sie bei der wirtschaftlichen Verordnung von Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln unterstützen und bieten Ihnen persönliche und telefonische Beratungen durch unsere Beratungsapotheker an.

Die von uns aufbereiteten pharmakologischen Themen / Studienbewertungen können im Rahmen von Qualitätszirkeln verwendet und diskutiert werden. Vereinbaren Sie einen Termin mit unseren Pharmakotherapieberatern. Wir stellen Ihnen gerne weitere Unterlagen zur Verfügung.

Ihre Kassenärztliche Vereinigung Bayerns

PS: Haben Sie uns Ihre aktuelle E- Mail Adresse schon mitgeteilt? Unter arztregister@kvb.de nehmen wir sie gern entgegen!

1. Vergleichbarkeit von Ciclesonid mit anderen inhalativen Glucocorticoiden

Zum 29.08.2007 ist der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 der inhalativen Glucocorticoide in Kraft getreten. Die Bildung dieser Festbetragsgruppe gründet sich unter anderem auf die Feststellung des G-BA, dass folgende Glucocorticoide zur inhalativen Anwendung eine vergleichbare pharmakotherapeutische Wirkung besitzen:

- **Beclometason**
- **Budesonid**
- **Ciclesonid**
- **Fluticason**
- **Mometason**

Durch die Bildung der Festbetragsgruppe ist nun für Patienten, die ein Arzneimittel erhalten, dessen Preis über dem Festbetrag liegt, eine Zuzahlung erforderlich.

Vor diesem Hintergrund erreichten uns wiederholt Anfragen zur Gleichwertigkeit von Ciclesonid mit den anderen inhalativen Glucocorticoiden dieser Gruppe.

Zur Zeit lässt sich nach unserem Kenntnisstand keine Ausnahme des Ciclesonids von dieser Festbetragsgruppe rechtfertigen.

Uns sind nur wenige klinische Studien bekannt, die Ciclesonid mit anderen inhalativen Glucocorticoiden vergleichen. Im direkten Vergleich wurden Studien gegen Budesonid und Fluticason durchgeführt, zum direkten Vergleich mit anderen Glucocorticoiden liegen uns derzeit keine Daten vor [vgl. 1; 2]. Auf Grund unterschiedlicher Dosierungsschemata, teilweise offenem Studiendesign und verschiedenen Inhalationstechniken innerhalb der Studien sind diese in vielen Fällen nur schwer interpretierbar.

Bezüglich der Wirksamkeit scheint Ciclesonid mit Budesonid oder Fluticason vergleichbar zu sein [2].

In Bezug auf Nebenwirkungsraten zeigt sich anhand der derzeitigen Studienlage keine klare Überlegenheit von Ciclesonid gegenüber anderen Glucocorticoiden.

Das Auftreten von lokalen Nebenwirkungen hängt nicht nur von der Substanz ab, sondern in erheblichem Maß auch von der Inhalationstechnik, der jeweiligen Applikationshilfe, der Dosierung und der Disposition der Patienten [1]. Studien zum Vergleich mit Fluticason zeigten dabei etwas geringere Nebenwirkungsraten beim Einsatz von Ciclesonid [2], allerdings scheint Fluticason im Vergleich mit Beclometason und Budesonid auch mit leicht höherem Nebenwirkungspotential (v.a. Heiserkeit) bei etwas stärkerer Wirksamkeit verbunden zu sein [3]. Beim direkten Vergleich von Ciclesonid mit Budesonid ließen sich keine unterschiedlichen lokalen oropharyngealen Nebenwirkungsraten feststellen [2].

Einflüsse auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse durch Suppression der Nebennierenrinde lassen sich labortechnisch gut nachweisen, jedoch stellt sich hier oft die Frage der klinischen Relevanz veränderter Laborparameter. Dementsprechend existieren nur

wenige Berichte über eine klinisch relevante Suppression der Nebennierenrinde bei Einnahme inhalativer Glucocorticoide innerhalb der zugelassenen Dosierung [4]. In Studien zum Vergleich von Ciclesonid mit Fluticason fanden sich Effekte von Fluticason auf die Nebennierenrinde, jedoch keine Anzeichen einer Suppression bei Ciclesonid-Einnahme [2]. Eine Studie zum Vergleich von Ciclesonid und Budesonid zeigte keine Veränderung der Cortisol-Exkretion im Harn bei Ciclesonid-Einnahme. In der Budesonid-Gruppe fand sich eine Verringerung der Cortisol-Exkretion, die zwar statistisch, aber klinisch kaum relevant war [2; 5].

Es gibt zur Zeit keine publizierten Langzeitstudien zum Einfluss inhalativer Glucocorticoide auf die Knochenfunktion.

Fazit:

Nach der derzeitigen Studienlage lässt sich kein klarer klinisch relevanter Vorteil von Ciclesonid gegenüber anderen inhalativen Corticosteroiden finden, der einem Einschluss in die Festbetragsgruppe der inhalativen Glucocorticoide entgegen stünde. Ein günstigeres Nebenwirkungsprofil wird durch Studien nicht eindeutig belegt, hier müssten entsprechende Studien eine klarere klinische Relevanz zeigen, ebenso fehlen Studien zu Langzeiteffekten.

Literatur:

- [1] Abdullah AK, Khan S. Evidence-based selection of inhaled corticosteroid for treatment of chronic asthma. J Asthma. 2007 Jan-Feb;44(1):1-12.
- [2] BMJ Group. What role for ciclesonide in asthma? Drug Ther Bull. 2007 Nov;45(11):86-8.
- [3] Adams N, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD002310.
- [4] Barnes NC. The properties of inhaled corticosteroids: similarities and differences. Prim Care Respir J. 2007 Jun;16(3):149-54.
- [5] Hansel TT, Benezet O, Kafé H, Ponitz HH, Cheung D, Engelstätter R, Barnes PJ. A multinational, 12-week, randomized study comparing the efficacy and tolerability of ciclesonide and budesonide in patients with asthma. Clin Ther. 2006 Jun;28(6):906-20.

2. Produkthaftung bei der perioperativen Überbrückung (Bridging) der oralen Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen beim Hersteller

Niedermolekulare Heparine (NMHs) werden seit Jahren zur Überbrückung der oralen Antikoagulation eingesetzt, obwohl die verfügbaren NMHs für diese Teilindikation nicht ausdrücklich zugelassen sind (sog. Off-Label-Use). Eine Vielzahl von prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt fast 3.000 Patienten wurde zu dieser Thematik publiziert. Darüber hinaus wird das Bridging in mehreren kardiologischen Leitlinien ausdrücklich empfohlen und ist in Fachkreisen wissenschaftlich anerkannt. Diese Methode stellt somit den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse dar.

Einzelne Firmen sind in der Vergangenheit dazu übergegangen, der KVB die Produkthaftung für NMHs im speziellen Fall des Bridgings eigens anzuzeigen. Das ist unserer Ansicht nach nicht notwendig und eher dem Bereich Marketing zuzuordnen.

Eine Haftung des pharmazeutischen Unternehmens nach § 84 Arzneimittelgesetz (AMG) findet immer dann Anwendung, wenn das Arzneimittel **bestimmungsgemäß gebraucht** wird. Ein solcher bestimmungsgemäßer Gebrauch liegt nicht nur dann vor, wenn ein Arzneimittel in seinem zugelassenen Indikationsbereich eingesetzt wird, sondern auch dann, wenn es **entsprechend dem Stand der Medizin und Wissenschaft** außerhalb seiner Zulassung verwendet wird. Der pharmazeutische Unternehmer haftet in diesem Fall also auch gemäß § 84 AMG für einen Off-Label-Use.

Anders wäre der Sachverhalt zu beurteilen, wenn der pharmazeutische Unternehmer in seiner Fachinformation von der **Anwendung in diesem Bereich ausdrücklich abrät** oder das **Bridging als Kontraindikation** aufführt. Dies ist derzeit bei keinem auf dem Markt befindlichen NMH der Fall.

Fazit:

Bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Arzneimitteln haftet nach § 84 AMG immer der pharmazeutische Unternehmer, außer er weist ausdrücklich auf eine Haftungslücke in einem bestimmten Bereich hin oder er führt den Einsatz bestimmter Arzneimittel als Kontraindikation auf. Das ist auch bei Niedermolekularen Heparinen im Rahmen des sog. Bridgings der Fall.

Literatur:

S.M. Schellong; K. Halbritter; S. Haas; Chirurg 2007; 78: 125-132
R.M. Bauernsachs et al., Deutsches Ärzteblatt 2007, A-1237 ff
Kloesel/Cyran, Arzneimittelrecht, Kommentar (89. Erg.-Lief.)
Sander, AMG mit Kommentar, 18. Liefg. Stand Oktober 1990