

**Stellungnahme zur Anhörung zu dem Entwurf eines Gesetzes über die  
Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung  
– BT-Drucksache 15/800 –**

**(13) Ausschuss für Gesundheit  
und Soziale Sicherung  
Ausschussdrucksache  
0210  
vom 20.05.03  
  
15. Wahlperiode**

Prof. Dr. G. Klose, Ärztlicher Direktor und Chefarzt der Klinik für Innere Medizin des  
Zentralkrankenhaus Links der Weser, Senator-Weßling-Str. 1, 28277 Bremen, Tel.:  
0421/879-1230/1, Fax: 0421/879-1674, email: klose.g@zkhldw.de

Es soll Stellung genommen werden, ob die Liste der in der vertragsärztlichen  
Versorgung verordnungsfähigen Arzneimittel unter besonderer Berücksichtigung des  
Spezialgebietes des Einzelsachverständigen zweckmäßig, ausreichend und  
notwendig zur Behandlung, Prävention und Diagnostik von Krankheiten oder  
erheblichen Gesundheitsstörungen ist.

Die Stellungnahme bezieht sich auf den ersten Abschnitt (Wirkstoffe) des  
Hauptteiles der Positivliste, speziell auf die Wirkstoffgruppe *lipidsenkende Mittel*,  
Seite 38 der Drucksache 15/800.

**Im Ergebnis erscheint die Liste hinsichtlich der Fibrate unvollständig, und eine  
aufgeführte Beschränkung der Verordnungsfähigkeit für den Wirkstoff  
Ezetemib ist nicht plausibel und läßt eine Behinderung der notwendigen  
Arzneimitteltherapie in wichtigen Indikationen befürchten.**

Unvollständigkeit und unplausible Beschränkung der Verordnungsfähigkeit ergeben  
sich aus auch in dem vorliegenden Zusammenhang entweder zu eng oder nicht  
einheitlich angewandten Kriterien für die Aufnahme von Wirkstoffen, oder dadurch,  
daß die für die Nichtaufnahme oder eingeschränkte Verordnungsfähigkeit der  
Wirkstoffe genannten Kriterien (Seite 10 der Drucksache) nicht vorliegen.

In die Liste aufgenommen wurden HMG-Co-A-Reduktasehemmer (Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Fluvastatin und Atorvastatin), Fibrate (Gemfibrozil), Gallensäure bindende Mittel (Colestyramin, Colistipol) und Ezetemib unter der Rubrik „andere Cholesterin- und Triglycerid senkende Mittel“.

Die aufgeführten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen genügen den im Entwurf eines Gesetzes über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung unter Artikel 1, §2, Absatz 6 (Seite 4 Drucksache 15/800) aufgeführten Kriterien. In der Begründung zum Gesetzentwurf wird auf Seite 9 zu Artikel 1, zu §1 und zu Absatz 1 §2 angeführt, daß die Kriterien einer evidenzbasierten Medizin die Entsprechung der Maßgabe der Anforderung von §2 Absatz 6 ausmachen. Dabei werden die Aufnahmeentscheidungen im Einzelfall – indikationsbezogen – nach der „besten“ Evidenz getroffen, die sich *in der Regel* anhand von randomisierten, kontrollierten und nach neuen, international allgemein anerkannten Standards durchgeführten Studien ergeben.

### **Wirkstoffgruppe Fibrate unvollständig**

Es ist nicht nachzuvollziehen, daß in der Wirkstoffgruppe Fibrate die Wirkstoffe Bezafibrat und Fenofibrat nicht mit aufgeführt sind. Zwar liegen für Gemfibrozil größere Studien mit klinischen Endpunkten vor, die den Behandlungsnutzen von Gemfibrozil belegen. Die zur gleichen Substanzklasse gehörenden Wirkstoffe Bezafibrat und Fenofibrat können jedoch bei der Behandlung von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko durch erhöhte Triglyceride und niedrige HDL-Cholesterin-Konzentrationen eine bedeutsame Alternative sein. Von besonderer Wichtigkeit sind gegenüber Gemfibrozil unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften, von denen eine höhere Sicherheit gegenüber Arzneimittelinteraktionen zu erwarten ist.

Auch in der Monotherapie mit Fenofibrat und Bezafibrat sind positive Effekte auf klinische Endpunkte nachgewiesen (z. B. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, DAIS, DAIS Invest., Lancet 2001, für Fenofibrat, The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study, The BIP Study Group, Circulation 2000 und Secondary preventive potential of lipid-lowering drugs. The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT), de Faire U., Ericsson C.G., Grip L., Nilsson J., Svane B., Hamsten A., European Heart Journal 1996). Sicherlich ist der Evidenzgrad dieser Studien niedriger als der von mehreren Statin-Studien. Allerdings ist der Evidenzgrad für die verschiedenen Statine so unterschiedlich, daß die Mitaufnahme der angeführten Fibrate in die Positivliste auch ein Gebot der Gleichbehandlung verschiedener Vertreter einer Substanzklasse ist.

Die unterschiedliche Pharmakokinetik von jeweils Fibraten und Statinen ist für evtl. zur Optimierung der Risikoprävention erforderlichen Medikamenten-Kombinationen von großer Bedeutung. So konnte z. B. gezeigt werden, daß gerade Gemfibrozil metabolische Eigenschaften hat, die die Toxizität in der Kombination mit Statinen,

insbesondere dem inzwischen aus dem Markt genommenen Cerivastatin erklären, während für Fenofibrat solche metabolischen Eigenschaften nicht beschrieben sind (Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes, Prueksaritanont T., Tang C., Qiu Y., Mu L., Subramanian R., Lin J. H., Drug Metab. Dispos 2002; Rhabdomyolysis and acute renal failure after changing statin-fibrate combinations, Oldemeyer J.B., Lund R. J., Koch M., Meares A. J., Dunlay R., Cardiology 2000).

Zusammenfassend wird deshalb angeregt, die Liste der Fibrate in der Positivliste nicht auf Gemfibrozil zu beschränken, sondern Fenofibrat und Bezafibrat als wichtige Behandlungsalternativen unter Sicherheits- und Wirksamkeitskriterien mit einzubeziehen.

### **Einschränkung der Verordnungsfähigkeit für Ezetemib**

In der Positivliste ist für Ezetemib die Verordnungsfähigkeit auf „homozygote familiäre Hypercholesterinämie – in Kombination mit Atorvastatin – sowie homozygote Sitosterinämie“ eingeschränkt.

Die beiden aufgeführten auf Gen-Defekten beruhenden Erkrankungen zeichnen sich durch besondere Ausprägung erhöhter LDL-Cholesterin-Konzentrationen oder der pflanzlicher Sterine im Plasma aus. Die Stoffwechselstörungen sind relevant und bedeuten für die Betroffenen ein extremes Gesundheitsrisiko. Die Inzidenz dieser Erkrankungen in der Bevölkerung ist allerdings sehr niedrig und betrifft schätzungsweise in Deutschland jeweils 50 Personen!

Ezetemib ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse. Im Gegensatz zu den Statinen, die die körpereigene Cholesterinsynthese hemmen oder im Gegensatz zu Fibraten, die den Abbau bestimmter Lipidfraktionen verstärken können, hemmt Ezetemib die Cholesterinresorption im Dünndarm. Ezetemib hemmt nicht nur die Resorption des mit der Nahrung aufgenommenen Cholesterins, sondern auch die Resorption von Cholesterin aus der Galle. Mit diesen Effekten geht eine Senkung des Gesamtcholesterins um ca. 13%, des LDL-Cholesterins um ca. 19% und der Triglyceride um ca. 8% einher. HDL-Cholesterin steigt unter der Monotherapie um ca. 3% an. In Kombination mit einem Statin erhöht Ezetemib den jeweiligen LDL-senkenden Effekt der Statin-Monotherapie additiv. Somit lassen sich in der Kombinationstherapie LDL-Senkungen über 50% erreichen. Nach den bisher vorliegenden Daten ist das Ausmaß der LDL-Senkung durch eine Kombination von Ezetemib mit einem niedriger dosierten Statin sicherer zu erreichen, als durch höhere Statindosen als Monotherapie.

Die Beschränkung der Kombination auf Atorvastatin ist nicht gerechtfertigt. Ezetemib verstärkt den LDL-senkenden-Effekt aller Statine.

Für den Nutzen lipidsenkender Maßnahmen besteht eine überzeugende Evidenz. Diese schlägt sich auch in zahlreichen nationalen und internationalen Leitlinien

nieder. Die Daten führen zu der Empfehlung risikoabhängiger Therapieziele für LDL-Cholesterin. Für Patienten mit einem besonders hohen Risiko, d. h. über 20% in 10 Jahren, wird eine Senkung des LDL-Cholesterins auf unter 100 mg/dl empfohlen, da mit dem Ausmaß der LDL-Senkung das Ausmaß des klinischen Nutzens korreliert.

Nach zahlreichen Surveys besteht in unserer Bevölkerung nach wie vor ein erhebliches Präventionsdefizit. Über 50% der für die Prävention in Frage kommenden Patienten wird nicht behandelt oder erreicht nicht die empfohlenen Ziele für LDL-Cholesterin.

Mit Ezetemib steht ein Wirkstoff zur Verfügung, dessen neuartiges Wirkprinzip dazu beiträgt, bei einem höheren Anteil von Patienten den Zielwert für LDL-Cholesterin zu erreichen. Ebenso steht damit ein Therapieprinzip zur Verfügung, das als Zweitlinientherapie bei Patienten einsetzbar ist, die Statine nicht vertragen.

Das für Ezetemib noch keine Endpunktstudien vorliegen, hängt damit zusammen, daß der Wirkstoff gerade erst zugelassen werden konnte. Bei einem Tiermodell für Atherosklerose, der Apo-E-knock out mouse, konnte allerdings gezeigt werden, daß Ezetemib die Atheroskleroseentwicklung verhindern kann.

Insgesamt trifft auf Ezetemib keines der auf Seite 10 der Drucksache 15/800 angeführten Kriterien zu, das die eingeschränkte Verordnungsfähigkeit begründen würde. Ezetemib erzielt einen mehr als geringfügigen therapeutischen Nutzen, der qualitativ ausreichend belegt ist, und der nicht für geringfügige Gesundheitsstörungen bestimmt ist.

Zusammenfassend wird deshalb angeregt, die Verordnung von Ezetemib nicht auf die seltenen homozygoten Merkmalsformen von Stoffwechselstörungen zu beschränken, sondern Ezetemib zur Ermöglichung von Kombinationen mit Statinen bei Patienten mit hohem Risiko oder als Monotherapie bei Statin-Unverträglichkeit zuzulassen. Anderenfalls wäre ein erhebliches Defizit in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zu befürchten.