

## Mitteilungen

## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

## „Aus der UAW-Datenbank“

## Toxische Hepatitis nach Einnahme von Desloratadin

Zu den Aufgaben der AkdÄ gehören die Erfassung, Dokumentation und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Die AkdÄ möchte Sie regelmäßig über aktuelle Themen aus der Arbeit ihres UAW-Ausschusses informieren und hofft, Ihnen damit wertvolle Hinweise für den Praxisalltag geben zu können.

Desloratadin (Aerius®) ist ein neues Antihistaminikum, das so neu nicht ist; handelt es sich doch um den seit Februar 2001 verfügbaren aktiven Metaboliten von Loratadin (Lisino® u. a.). Es gehört in die Reihe der nicht oder nur gering sedierenden Antihistaminika und ist angezeigt für die Besserung der Symptomatik bei allergischer Rhinitis und chronischer idiopathischer Urtikaria. Desloratadin wird in der Leber über einen unbekannteren Enzymweg metabolisiert und in glucuronidierter Form des ebenfalls aktiven Metaboliten 3-OH-Desloratadin biliär und renal ausgeschieden.

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ, Stand: 16. 9. 2002) sind 42 Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen für Desloratadin und 214 für sein Prodrug Loratadin registriert. Jeweils fünf Beobachtungen bezogen sich auf schwere hepatische Nebenwirkungen. Der AkdÄ fiel dabei ein besonders gut dokumentierter Fall einer akuten toxischen Hepatitis nach Desloratadin-Einnahme auf, der hier beschrieben werden soll: Ein 40 Jahre alter Mann hatte über fünf Tage zur Behandlung einer allergischen Rhinitis jeweils 5 mg Aerius® morgens eingenommen. Am fünften Tag wurde er mit deutlichem Haut- und Sklerenikterus unter dem Bild einer unklaren Hepatitis stationär aufgenommen. Im weiteren Verlauf zeigte sich das Bild einer akuten Hepatitis mit Leberfunktionseinschränkung. Zusätzlich entwickelte der Patient eine Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention. Die Untersuchungen bezüglich einer Autoimmunhepatitis oder einer infektiösen Hepatitis blieben ohne pathologischen Befund. Der Patient trank keinen Alkohol und war normalgewichtig (BMI 23 kg/m<sup>2</sup>). Weitere Vorerkrankungen oder Arzneimiteleinahme waren nicht zu eruieren. In der Leberhistologie zeigte sich das Bild

einer ausgeprägten periportal- und lobulären Hepatitis mit cholestatischer Komponente und disseminierten Kollapsfeldern als Zeichen des stattgehabten Hepatozytenunterganges. Aufgrund des weitgehenden Ausschlusses anderer Ursachen einer akuten Hepatitis und des engen zeitlichen Zusammenhanges mit der erstmaligen Einnahme von Aerius® ist eine Verursachung durch das Arzneimittel in diesem Fall hochwahrscheinlich. Die Lymphozytenstimulation mit Aerius®, d. h. die Untersuchung auf Antikörper gegen den Wirkstoff oder seine Metaboliten, verlief bei diesem Patienten negativ, sodass hier am ehesten ein direkt toxisches Geschehen angenommen werden muss.

Der Mechanismus der Leberschädigung bleibt unklar. In der Fachinformation wird erwähnt, dass etwa vier Prozent der in einer Studie getesteten Personen eine höhere Konzentration von Desloratadin erreichten. Die Halbwertszeit lag bei die-

sen Personen bei 89 Stunden statt wie normal bei 27 Stunden; schwerwiegende Nebenwirkungen wurden hier jedoch nicht beobachtet (1). Möglicherweise hilft die Aufklärung des Metabolisierungsweges, das Risiko möglicher Leberschäden besser einzuschätzen. In den Fachinformationen zu Lisino® (2) und anderen Loratadinhaltigen Arzneimitteln findet sich ein Hinweis auf Leberfunktionsstörungen als mögliche Nebenwirkung in Einzelfällen, der in der Fachinformation zu Aerius® noch nicht zu finden ist. Die Anwendung des Arzneimittels bei Leberinsuffizienz ist kritisch zu überdenken. Vermutlich kann Desloratadin, der aktive Anteil des lange in Gebrauch befindlichen Loratadins, zu einer toxischen Hepatitis führen.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen aus der AkdÄ-Internetpräsenz [www.akdae.de](http://www.akdae.de) abrufen.

## Literatur

1. Fachinformation Aerius® Filmtabletten, Stand Mai 2002
2. Fachinformation Lisino® Tabletten, Stand Mai 2002

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233-237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 28, Fax: -5 39, E-Mail: [akdae@t-online.de](mailto:akdae@t-online.de) □

## KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

## Bekanntmachungen

## Änderung der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 Fünftes Sozialgesetzbuch („BUB Richtlinien“)

vom 21. Juni 2002

Köln, den 21. Juni 2002

Bundesausschuss der Ärzte  
und Krankenkassen

Der Vorsitzende  
J u n g

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 21. Juni 2002 beschlossen, die Anlage B der BUB-Richtlinien in der Fassung vom 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 4602), zuletzt geändert am 26. Februar 2002 (BAnz. S. 10206 vom 11. Mai 2002), wie folgt zu ergänzen:

In der Anlage B „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“ wird folgende Nummer angefügt:

### „40. Atlasterapie nach Arlen“

Der Beschluss tritt am Tag nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

*Erläuterung: Der vorstehende Beschluss des Bundesausschusses vom 21. Juni 2002 ist am 24. September 2002 im Bundesanzeiger veröffentlicht und damit am 25. September 2002 in Kraft gesetzt worden. Der zugehörige umfassende Abschlussbericht kann im Internet unter der Adresse <http://www.kbv.de/hta> eingesehen werden.* □

# Änderungen der Arzneimittel-Richtlinien

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 26. Februar 2002 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien/AMR) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11155), zuletzt geändert am 3. August 1998 (BAnz. S. 14491), Anlage 4, zuletzt geändert am 3. Mai 2001 (BAnz. S. 18422), wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen:

Therapiehinweis nach Nr. 14 Arzneimittel-Richtlinien

## Leflunomid (z. B. Arava®)

(Überarbeitung des bisherigen veröffentlichten Standes vom 21. 2. 2000)

### 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 drei 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 respektive 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 vier bis sechs 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. Wei-

ter kam es unter anderem 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 ein bis vier Wochen. Schwere Nebenwirkungen könnten daher auch nach dem Absetzen der Leflunomidbehandlung noch auftreten. Die gleichzeitige Verabreichung von hepato- oder hämatotoxischen DMARDs (zum Beispiel 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 unter anderem 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, zum Beispiel bei nephrotischem Syndrom
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Patienten unter 18 Jahren
- 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, Hydroxychloroquin 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 zurzeit Gegenstand klinischer Forschungen.

Jahreskosten für Leflunomid/Arava*		
10 mg/d	Arava	1 036,- €
20 mg/d	Arava	1 472,- €

\* auch als preisgünstiges Import-Arzneimittel verfügbar

### Kosten

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,- €	5 mg	Folsan®	108,- €
				Rubiefol®	103,- €
	Metex®			90,- €	Folsan®
15 mg	Lantarel®	188,- €	10 mg	Folsan®	216,- €
				Rubiefol®	206,- €
	Metex®			180,- €	Folsan®
				Rubiefol®	198,- €

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

Bearbeitungsstand: 19. 2. 2002