

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„UAW-News – International“

Risedronat-induzierte Hepatitis

Risedronat ist ein Aminobisphosphonat, das zur Behandlung der Osteoporose wie auch des M. Paget zugelassen ist. Es wurde im Jahre 2006 mit ca. 57 Mio. DDD verordnet. Im American Journal of Medicine wird jetzt über eine 81-jährige Patientin berichtet, die nach Langzeittherapie mit Risedronat eine Hepatitis mit ausgeprägter Transaminasenerhöhung entwickelte (1).

Die Behandlung war wegen osteodensitometrisch gesicherter Osteoporose zunächst über etwa zwei Jahre mit 5 mg/Tag erfolgt und wurde dann auf die wöchentliche Gabe von 35 mg umgestellt. Sechs Monate nach der Umstellung begannen die initial normalen Transaminasen leicht anzusteigen und lagen nach etwa einem Jahr deutlich über dem zweifachen des oberen Normwerts. Dabei war die Patientin beschwerdefrei. Ihre weitere Medikation bestand aus Fluvastatin, Metoprolol, Paracetamol (3×1 g/Tag), Acetylsalicylsäure und Kalziumkarbonat. Obwohl Fluvastatin und später auch Metoprolol und Paracetamol abgesetzt wurden, stiegen die Transaminasen weiter (GOT auf $> 1\,000$ U/l und GPT auf > 600 U/l). Das Bilirubin im Serum war im Normbereich, die alkalische Phosphatase war geringfügig erhöht (Leber-AP). Laborchemische Untersuchungen erbrachten keinen Hinweis auf die Genese des Leberparenchymschadens (Eisen, Coeruloplasmin, Kupfer im Serum, Virushepatitis-Serologie, Alpha-Fetoprotein, CA-19-9, Alpha-1-Antitrypsin, Antikörper gegen glatte Muskelzellen und antimitochondriale Antikörper). In der Serumelektrophorese zeigte sich ein kleiner M-Gradient bei negativer Immunelektrophorese im Serum und Urin. Antinukleäre Antikörper waren positiv bei normaler Blutsenkung. Eine Computertomografie der Leber zeigte keine Auffälligkeiten. Eine Leberbiopsie erbrachte den Befund einer moderat aktiven portalen und lobulären Hepatitis mit granulomatösen Veränderungen und milder Steatose. Eine Masson-Goldner-Trichromfärbung zeigte keine Fibrose und eine Eisen-

färbung eine minimale Hämosiderose, hauptsächlich in den Kupffer-Sternzellen. Der histologische Befund wurde insgesamt als arzneimittelinduzierte Hepatitis gewertet.

Ein Abfall der Transaminasen im Serum war vier Wochen nach Absetzen von Risedronat zu beobachten, eine vollständige Normalisierung der Werte zeigte sich erst nach etwa einem Jahr.

In der Fachinformation zu Risedronat wird über seltene Fälle ($> 1/10\,000$) von Leberwerterhöhungen berichtet. Eine ausgeprägte Hepatotoxizität von Bisphosphonaten ist sehr selten, wobei die meisten Fallberichte sich bislang auf Alendronat beziehen (2–5). Der Mechanismus der Leberschädigung ist unbekannt. Risedronat-induzierte toxische Leberschädigungen sind bis auf den hier geschilderten Fall in der Literatur nicht vorhanden.

Im deutschen Spontanmeldesystem (gemeinsame Datenbank von AkdÄ und BfArM, Stand Juni 2007) findet man nur vereinzelte Berichte zu Leberparenchymschäden im Zusammenhang mit der Einnahme von Bisphosphonaten.

Bei den durch Risedronat und Alendronat hervorgerufenen arzneimittelinduzierten Hepatitiden könnte es sich um einen Gruppeneffekt der Bisphosphonate handeln. Die verzögerte Rückbildung der Transaminasen bei der hier beschriebenen Patientin ist mit der langen Halbwertszeit von Risedronat vereinbar. Periodische Überprüfungen der Leberwerte bei Patienten unter Langzeittherapie sind deshalb sinnvoll.

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 abrufen.

LITERATUR

1. Phillips MB: Risedronate-induced Hepatitis. Am J Med 2007; 120: e1–e2.
2. Lieverse RJ: Hepatitis after alendronate. Neth J Med 1998; 53: 271–2.
3. Halabe A, Lifschitz BM, Azuri J: Liver damage due to alendronate. N Engl J Med 2000; 343: 365–6.
4. Carrere C, Duval JL, Godard B et al.: Severe acute hepatitis induced by alendronate. Gastroenterol Clin Biol 2002; 26: 179–80.
5. de La Serna HC, Perez VA, Rodriguez GS et al.: Alendronate-induced hepatocellular lesion. Gastroenterol Hepatol 2001; 24: 244–6.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □

Änderung der Vereinbarung zu durchschnittlichen Verordnungskosten nach § 84 Abs. 7 a SGB V

vom 19. September 2006

Die nachfolgend beschriebene Änderung der Vereinbarung zu durchschnittlichen Verordnungskosten nach § 84 Abs. 7 a SGB V vom 19. September 2006 wurde aufgrund einer von den Vertragspartnern nicht vorhersehbaren Rechtsentwicklung auf dem DDD-Sektor erforderlich, die zu einer Veränderung der Ausgangsgrundlagen geführt hat.

Die Spitzenverbände der Krankenkassen und die Kassenärztliche Bundesvereinigung haben daher beschlossen, die Arzneimittelgruppe der Protonenpumpen-Inhibitoren vollständig in der Vereinbarung zu durchschnittlichen Verordnungskosten nach § 84 Abs. 7 a SGB V zu streichen.

Folgende Anpassungen der o. g. Vereinbarung werden hierzu vorgenommen:

- In den Rahmenvorgaben wird unter Punkt 3 Abs. 1 in der Aufzählung die Position 2 (Protonenpumpen-Inhibitoren [Omeprazol]) gestrichen. Die Nummerierungen der folgenden Positionen ändern sich entsprechend.
- In der Anlage 3.1 ff. wird die Spalte „2. PPI“ komplett herausgenommen.

Erläuterung:

1. Die Spitzenverbände der Krankenkassen und die Kassenärztliche Bundesvereinigung – nachstehend Bundesvertragspartner genannt – hatten mit der o. a. Vereinbarung sieben Arzneimit-

telgruppen festgelegt und für diese ein Verfahren zur Ermittlung der Mindestzielwerte sowohl für die Quote der vorrangig zu verordnenden Leitsubstanzen als auch für die durchschnittlichen Verordnungskosten dieser Arzneimittelgruppen vorgegeben. Die Bundesvorgaben zu den Durchschnittskosten sind maßgeblich für die regionalen Vertragspartner nach § 84 Abs. 1 SGB V, die eine Vereinbarung nach § 84 Abs. 7 a SGB V umsetzen.

Die Arzneimittelgruppen sind nach Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Klassifikation (ATC-Code) abgegrenzt; die durchschnittlichen Kosten der jeweiligen Arzneimittelgruppe je definierter Dosiereinheit sind auf der Basis der DDD (Defined Daily Dose – DDD) ermittelt worden. Die Klassifikationen werden vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit gemäß § 73 Abs. 8 SGB V jährlich herausgegeben.

2. Die Bundesvertragspartner hatten mit der o. a. Vereinbarung auch Vorgaben für die Arzneimittelgruppe der Protonenpumpen-Inhibitoren getroffen. Zu dieser Arzneimittelgruppe weist die veröffentlichte DIMDI-Klassifikation DDD-Angaben sowohl nach den Veröffentlichungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als auch eigene hiervon abweichende Angaben für den deutschen Markt aus. Die Bundesvertragspartner hatten für das Jahr 2007 die DDD-Angaben der WHO in der Erwartung zugrunde gelegt, dass die Angaben aufgrund des vorliegenden Erkenntnismaterials und den Beratungen in der zuständigen Arbeitsgruppe des Kuratoriums für Klassifikationsfragen im Gesundheitswesen im Dezember 2006 vereinheitlicht werden. Dieser Erwartung wurde mit der zum 1. Januar 2007 veröffentlichten Version der amtlichen Klassifikation jedoch nicht entsprochen.
3. Angesichts der eingetretenen Entwicklung zu den Vertragsgrundlagen haben sich die Bundesvertragspartner darauf verständigt, die Vereinbarung zu durchschnittlichen Verordnungskosten nach § 84 Abs. 7 a SGB V dahingehend zu ändern, dass die Arzneimittelgruppe der Protonenpumpen-Inhibitoren vollständig gestrichen wird. □