

KBV

KASSENÄRZTLICHE
BUNDESVEREINIGUNG

BIOLOGISCHE DMARDs

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

ERST LESEN
DANN PUNKTEN:
CME 3 PUNKTE



AUSGABE 03/2020 > FORTBILDEN IM SICHEREN NETZ: <https://fortbildungsportal.kv-safenet.de>

WirkstoffAktuell

INDIKATION

Als Ziel einer Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) wird heute die Remission oder zumindest – insbesondere bei länger bestehender Erkrankung – eine geringe Krankheitsaktivität empfohlen, um eine progressive Gelenkerstörung zu vermeiden. Nach Diagnosestellung sollte eine intensive Therapie mit Disease-modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) so früh wie möglich beginnen. Neben den konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) (z. B. Methotrexat (MTX), Hydroxychloroquin (HCQ), Sulfasalazin (SSZ), Leflunomid (LEF)) und zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) (z. B. Baricitinib, Tofacitinib) stehen auch biologische DMARDs (bDMARDs) als weitere Optionen für eine Therapie der RA zur Verfügung. bDMARDs sind Wirkstoffe, die in lebenden Zellsystemen hergestellt werden. Sie werden nach ihrem Wirkungsmechanismus kategorisiert. Zwei große Kategorien von bDMARDs werden unterschieden: Biologika, die den proinflammatorischen Tumornekrosefaktor alpha (TNF α), ein zentrales Zytokin bei der Pathogenese der RA, hemmen und weitere, die andere an der Pathogenese der RA beteiligte Faktoren inhibieren. Zurzeit stehen in Deutschland folgende für die Behandlung der RA zugelassenen bDMARDs zur Verfügung:

TNF α -Inhibitoren

- Adalimumab
- Certolizumab Pegol
- Etanercept
- Golimumab
- Infliximab

Weitere Biologika

- Abatacept: T-Zell-Kostimulator
- Anakinra: Interleukin(IL)-1-Inhibitor
- Rituximab: Anti-CD-20-Antikörper
- Sarilumab: IL-6-Inhibitor
- Tocilizumab: IL-6-Inhibitor

Literatur: 1;2

EMPFEHLUNGEN ZUR WIRTSCHAFTLICHEN VERORDNUNGSWEISE

THERAPEUTISCHER STELLENWERT VON bDMARDs

➤ Vor Beginn der Therapie einer RA mit DMARDs sollten eine aktuelle Erfassung des klinischen und radiologischen Krankheitsstatus (z. B. Disease Activity Score (DAS) 28, Röntgenaufnahmen der Hände und Vorfüße) sowie ein aktueller Laborstatus (BSG, CRP, großes Blutbild, SGOT, Kreatinin, Rheumafaktoren, Antinukleäre Antikörper (ANA)) und ein aktuelles Tbc- und Hepatitis-B-Screening vorliegen.

➤ Nach Beginn der Behandlung sollten Kontrollen der Krankheitsaktivität alle ein bis drei Monate mit einem Composite Score (z. B. DAS 28, SDAI oder CDAI) erfolgen. Wenn drei Monate nach Beginn der Therapie keine Verbesserung zu sehen ist oder wenn nach sechs Monaten das Ziel nicht erreicht wird, sollte die Therapie angepasst werden.

➤ Zuerst sollte ein csDMARD eingesetzt werden. MTX ist Mittel der ersten Wahl. Ein Vorteil für eine initiale Kombination mehrerer csDMARDs ist nicht sicher belegt.

➤ Falls MTX nicht einsetzbar ist (z. B. wegen Kontraindikationen), sollte eine Therapie mit LEF oder SSZ plus HCQ begonnen werden.

➤ Glukokortikoide (GC) sollten bei initialer Therapie ergänzend zu einem csDMARD gegeben werden. Empfehlenswert ist eine Startdosis bis 30 mg Prednisolonäquivalent/Tag mit Reduktion auf eine niedrige Dosis („low-dose“) innerhalb von acht Wochen. Die GC-Therapie soll auf drei bis sechs Monate beschränkt werden. Eine zusätzliche intraartikuläre GC-Gabe kann sinnvoll sein.

➤ Bei Verfehlen des Therapieziels mit der optimierten Starttherapie soll die Therapie eskaliert werden. Bei Fehlen von ungünstigen Prognosefaktoren und moderater Krankheitsaktivität kann eine Kombination mehrerer csDMARDs eingesetzt werden. Bewährt hat sich die Kombination aus MTX + HCQ + SSZ (3;4). Bei hoher Krankheitsaktivität und/oder Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren soll die Kombination eines csDMARD (in der Regel MTX) mit einem bDMARD oder tsDMARD (JAK-Inhibitoren Baricitinib, Tofacitinib) zum Einsatz kommen.

➤ Nach unzureichendem Ansprechen zweier csDMARD-Therapien soll eine bDMARD- oder tsDMARD-Therapie zum Einsatz kommen.

➤ bDMARD- und tsDMARD-Therapien sollen, wenn möglich, als „Step-up“-Therapie zu MTX eingesetzt werden.

➤ Bei nicht ausreichendem Ansprechen (Verfehlen des Therapieziels) oder Unverträglichkeit der ersten bDMARD-Therapie soll der Wechsel auf ein alternatives bDMARD mit gleichem oder anderem Wirkprinzip oder auf ein tsDMARD erfolgen. Ein nochmaliger Wechsel ohne Änderung des Wirkprinzips ist nicht sinnvoll. Wird die Therapie nach csDMARDs mit einem tsDMARD anstatt einem bDMARD begonnen, so sollte bei Nichtansprechen auf ein bDMARD gewechselt werden.

Weitere Literatur: 1;2;5;6

VERGLEICHENDE NUTZENBEWERTUNG VON bDMARDs

➤ Bei MTX-naiven RA-Patienten zeigt eine Kombinationstherapie eines bDMARDs mit MTX für das primäre Therapieziel der klinischen Remission keine Überlegenheit eines speziellen bDMARDs.

➤ In einer Kombinationstherapie eines bDMARDs plus MTX nach primärem MTX-Versagen bestehen hinsichtlich des Therapieziels einer klinischen Remission für Adalimumab, Certolizumab Pegol und Golimumab jeweils Hinweise auf einen höheren Nutzen gegenüber Anakinra.

➤ In der Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit gibt es für keines der bDMARDs hinsichtlich des primären Therapieziels einer klinischen Remission einen Anhaltspunkt für eine Über- oder Unterlegenheit eines Biologikums.

➤ In der Kombinationstherapie eines bDMARDs mit MTX nach Versagen eines bDMARDs gibt es für keines der bDMARDs für das primäre Therapieziel der klinischen Remission einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden gegenüber einem anderen.

Literatur: 7

BIOSIMILARS

➤ Biosimilars sind bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit, der Verträglichkeit und der Sicherheit in der Indikation RA dem jeweiligen Referenzarzneimittel gleichwertig und können wie dieses eingesetzt werden.

➤ Vor der Verordnung bzw. dem Einsatz von Biosimilars sollte eine ausführliche Beratung des Patienten durch den Arzt erfolgen, um sachlich unbegründete Ängste, die zu einer Verminderung der Adhärenz und zu einer Gefährdung des therapeutischen Erfolgs führen könnten, zu vermeiden.

➤ Allgemein sollten bei einer Therapie mit bDMARDs (Originalia, Biosimilars) Präparate mit einer praxistauglichen Einzeldosisstärke (zur Vermeidung von Kosten durch Verwurf) und mit einer für die Behandlung geeigneten Darreichungsform (z. B. Applikationssystem wie Fertigspritze, Injektor, Pen) verordnet werden.

Literatur: 8

WEITERE EMPFEHLUNGEN

➤ Impfeempfehlungen

Vor Beginn einer Behandlung der RA mit bDMARDs sollte der Impfstatus überprüft werden.

Vier Wochen vor Beginn der Therapie mit bDMARDs sollten alle von der STIKO empfohlenen Impfungen nach Möglichkeit komplettiert werden.

Eine Impfung mit Tot- und Toxoid-Impfstoffen ist auch unter laufender Therapie als unbedenklich anzusehen. Der erzielte Impfschutz kann vermindert sein. Bei Patienten unter Rituximab sollte eine Impfung vier Wochen vor erneuter Gabe von Rituximab erfolgen.

Während einer Therapie mit bDMARDs sind Lebendimpfungen kontraindiziert. Dies gilt auch für Impfungen in den ersten sechs Lebensmonaten von Neugeborenen, deren Mütter in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft mit bDMARDs behandelt wurden. Alle Patienten sollten einmal jährlich eine Influenza-Impfung erhalten. Außerdem sollte eine Impfung gegen Meningokokken und Pneumokokken erfolgen.

Eine passive Immunisierung ist immer möglich.

➤ Prä- und perioperative Empfehlungen (9)

Aus Sicherheitsüberlegungen wird empfohlen, einen TNF-Inhibitor zwei Halbwertszeiten (bis zu vier Wochen) vor einer geplanten elektiven Operation abzusetzen.

➤ Tuberkulose-Screening (10)

- sorgfältige Anamnese
- Röntgenbild des Thorax in einer Ebene (p.a.) (falls nicht innerhalb der letzten drei Monate erfolgt)
- Interferon-Gamma-Tests (IGRA) (höhere Spezifität) oder Tuberkulinhauttest

Weitere Literatur: 11;12

WIRKUNGSWEISE

TNF α -INHIBITOREN

Ziel des pharmakotherapeutischen Ansatzes ist die Hemmung des an der Pathogenese der RA beteiligten proinflammatorischen Zytokins TNF α . Dies gelingt sowohl durch monoklonale Anti-TNF α -Antikörper (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Infliximab) als auch durch ein lösliches Rezeptorkonstrukt mit integrierter IgG1-Fc-Region (fragment crystallizable) (Etanercept). Die Halbwertszeiten der monoklonalen Antikörper liegen bei zwei bis drei Wochen, die des Rezeptorkonstruktes bei zwei bis vier Tagen; daraus ergeben sich die Injektionsintervalle.

➤ Adalimumab

Adalimumab ist ein vollständig humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch an TNF α bindet und dessen biologische Funktion neutralisiert, indem er sowohl lösliches als auch membranständiges TNF α blockiert. Adalimumab beeinflusst dadurch biologische Reaktionen, die durch TNF α ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (13).

➤ Certolizumab Pegol

Certolizumab Pegol ist ein rekombinantes, humanisiertes Fab-Fragment, gekoppelt an Polyethylenglykol (PEG) mit Spezifität für humanes TNF α . Es hat eine dosisabhängige neutralisierende Wirkung auf membranassoziertes und lösliches humanes TNF. Eine Inkubation von Monozyten mit Certolizumab Pegol führte zu einer dosisabhängigen Hemmung der Lipopolysaccharid-induzierten TNF α - und IL-1 β -Produktion in humanen Monozyten. Certolizumab Pegol besitzt keine IgG1-Fc-Region. Es bindet daher kein Komplement und verursacht keine antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität. Das PEG verhindert einen raschen Abbau des Fab-Fragmentes (14).

➤ Etanercept

Etanercept ist ein Fusionsprotein, bei dem zwei rekombinante TNF-Rezeptormoleküle mit dem Fc-Anteil von humanem IgG1 gekoppelt sind. Etanercept bindet und neutralisiert als kompetitiver Inhibitor sowohl TNF α als auch TNF β /Lymphotoxin β (LT β), sodass die beiden Zytokine nicht mehr an die zellständigen TNF- und LT-Rezeptoren binden können (15).

➤ Golimumab

Golimumab ist ein vollständig humaner IgG1-Antikörper, der sowohl die lösliche als auch die membranständige Form des an der Pathogenese der RA beteiligten proinflammatorischen Zytokins TNF α inhibiert. Die Bindung von humanem TNF α durch Golimumab neutralisiert die TNF α -induzierte Zelloberflächenexpression der Adhäsionsmoleküle E-Selektin, vaskuläres Zelladhäsionsmolekül (VCAM)-1 und interzelluläres Adhäsionsmolekül (ICAM)-1 durch humane Endothelzellen (16).

➤ Infliximab

Infliximab ist ein chimärer (Maus/Mensch) gegen TNF α gerichteter monoklonaler IgG1-Antikörper, der sowohl lösliches als

auch membranständiges TNF α bindet. Neben der nachweisbaren Reduktion von TNF α kommt es auch zur Verminderung der bei RA-Patienten erhöhten Akut-Phase-Proteine im Serum (CRP, Fibrinogen u. a.). Aufgrund der Gefahr der Antikörperbildung gegen die murinen Anteile des Moleküls und der abnehmenden Wirkung bei einer Monotherapie ist die Behandlung der RA nur in Kombination mit MTX zugelassen (17).

WEITERE BIOLOGIKA

➤ Abatacept

Abatacept ist ein Fusionsmolekül bestehend aus „cytotoxic T lymphocyte antigen 4“ (CTLA-4) und der Fc-Region eines IgG1-Moleküls. Abatacept blockiert die sogenannte T-Zell-Kostimulation. T-Lymphozyten brauchen zur Aktivierung zwei Signale. Einerseits die Erkennung eines spezifischen Antigens über den T-Zell-Rezeptor, andererseits ein zweites Signal über das auf T-Zellen konstitutiv vorhandene Oberflächenmolekül CD28, das an B7-1 (CD80) und B7-2 (CD86) auf der Oberfläche von Antigen präsentierenden Zellen (APC) bindet. Diese Interaktion via CD28 bezeichnet man als Kostimulation. Mit zunehmender Aktivierungsdauer exprimiert eine T-Zelle das inhibitorische CTLA-4, welches aufgrund seiner höheren Bindungsaffinität das Molekül CD28 aus seiner kostimulatorischen Bindung mit CD80/CD86 verdrängt. Das lösliche Fusionsprotein CTLA-4-Ig (Abatacept) blockiert nachhaltig die T-Zell-Kostimulation über CD28/CD80 (18).

➤ Anakinra

Anakinra, ein rekombinant hergestellter IL-1-Rezeptor-Antagonist, ist ein natürlicher IL-1 β -Inhibitor, der die proinflammatorische Aktivität des Zytokins IL-1 β durch kompetitive Bindung an den IL-1 β -Rezeptor neutralisiert. Anakinra hemmt in den Synovialdeckzellen der rheumatoiden Synovialitis die durch IL-1 β vermittelte pro-entzündliche Induktion von Stickstoffmonoxid (NO), sowie die Synthese von Prostaglandinen und Matrix-degradierenden Metalloproteinasen (z. B. Kollagenase, Stromelysin) (19).

➤ Rituximab

Rituximab, ein chimärer IgG-Antikörper, bindet spezifisch an das Membranantigen CD20, das auf gesunden wie malignen B-Zellen vor dem Plasmazellstadium zu finden ist. Die Bindung von Rituximab an die B-Lymphozyten bewirkt eine Lyse der Zellen. Nach Gabe von Rituximab kommt es deshalb zu einer B-Zell-Depletion, die für mehrere Monate anhält. Dadurch wird die Bildung von Autoantikörpern, die Zytokinproduktion und die Antigenpräsentation durch B-Zellen eingeschränkt und somit die rheumatische Entzündungsreaktion und Gelenkzerstörung gestoppt (20).

➤ Sarilumab

Sarilumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6-Rezeptoren (IL-6R α) spezifisch bindet und die IL-6-vermittelte Signalweiterleitung hemmt. IL-6 ist ein pleiotropes Zytokin, das verschiedene Zellreaktionen wie Proliferation, Differenzierung, Überleben sowie Apoptose stimuliert. IL-6 ist an verschiedenen physiologischen Prozessen wie beispielsweise der Migration und Aktivierung von T-Zellen, B-Zellen, Monozyten und Osteoklasten beteiligt, welche bei Patienten mit RA zu

systemischen Entzündungen, synovialen Entzündungen und Knochenerosion führen (21).

➤ Tocilizumab

Tocilizumab war der erste humanisierte monoklonale IgG1-Antikörper gegen den membranständigen IL-6-Rezeptor; er blockiert die biologische Aktivität von IL-6 (22).

WIRKSAMKEIT

TNF α -INHIBITOREN

➤ Adalimumab

Die Wirksamkeit von Adalimumab wurde in doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) der Phase III untersucht. In einer Studie wurde Adalimumab kombiniert mit MTX bei 271 Patienten über 24 Wochen in unterschiedlichen Dosierungen gegenüber MTX und Placebo geprüft. Bei einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche war die ACR20-Response nach 24 Wochen bei 67,2 % (Placebo + MTX 14,5 %), eine ACR50-Response bestand nach 24 Wochen bei 55,2 % (Placebo + MTX 8,1 %) und eine ACR70-Response wurde bei 26,9 % (Placebo + MTX 4,8 %) der Patienten beobachtet (jeweils $p < 0,001$) (23).

➤ Certolizumab Pegol

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie über 52 Wochen mit 982 Patienten wurde die Wirksamkeit von Certolizumab Pegol + MTX bei Patienten mit RA, die auf die Behandlung mit MTX nicht angesprochen hatten, untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und einem von drei Behandlungsschemata zugewiesen: 393 Patienten erhielten Certolizumab Pegol 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4, dann 200 mg alle zwei Wochen; 390 Patienten erhielten Certolizumab Pegol 400 mg alle zwei Wochen; 199 Patienten erhielten Placebo alle zwei Wochen. Eine signifikant bessere ACR20-Response wurde in beiden Gruppen, die Certolizumab Pegol + MTX erhielten, im Vergleich zu Placebo + MTX nach 24 Wochen erreicht: 58,8 % bzw. 60,8 % vs. 13,6 % (jeweils $p < 0,001$) (24).

➤ Etanercept

In einer doppelblinden randomisierten Studie wurde bei 234 Patienten die Gabe von Etanercept (2 x 10 mg oder 2 x 25 mg/Woche) vs. Placebo verglichen. Den primären Endpunkt ACR20-Response erreichten nach drei Monaten in der Verumgruppe (2 x 25 mg/Woche) 62 % der Patienten, in der Placebo-Gruppe 23 % ($p < 0,001$) (25).

➤ Golimumab

In einer Studie mit 444 Patienten erhielten jeweils 89 Patienten mit aktiver RA zu einer bestehenden, nicht ausreichend wirksamen MTX-Therapie in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie alle vier Wochen Golimumab 50 mg oder 100 mg subkutan + MTX oral. Nach 14 Wochen hatten 55 % der Patienten mit 50 mg Golimumab + MTX und 56 % mit 100 mg Golimumab + MTX mindestens eine ACR20-Response erreicht, unter Placebo + MTX ($n = 133$) nur 33 % ($p = 0,001$ resp. $p < 0,001$). Eine weitere Gruppe, die Golimumab + Placebo ($n = 133$) erhielt, zeigte im Vergleich zu Placebo + MTX keine signifikante Verbesserung der ACR20-Kriterien ($p = 0,059$) (26).

➤ Infliximab

In der für die Zulassung von Infliximab relevanten Studie ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) wurde die Wirksamkeit bei 428 Patienten, die trotz einer Basistherapie mit MTX weiterhin eine aktive RA hatten, in einer doppelblinden, fünfarmigen, randomisierten, placebokontrollierten Studie untersucht. Die Patienten erhielten ein Jahr lang entweder MTX in der bisher applizierten Dosis plus ein Placebo oder MTX plus Infliximab in vier Behandlungsregimen (3 oder 10 mg/kg KG, jeweils alle vier oder acht Wochen). Bei der später zugelassenen Applikationsweise (3 mg/kg KG alle acht Wochen + MTX) wurde unter Infliximab bei 36 von 86 Patienten (42 %) eine Verbesserung der ACR20-Kriterien (1) nachgewiesen gegenüber 15 von 88 Patienten (17 %) unter MTX + Placebo (27).

WEITERE BIOLOGIKA

➤ Abatacept

In einer doppelblinden RCT erhielten 258 Patienten nach TNF α -Inhibitor-Versagen Abatacept zusätzlich zu einem nicht-biologischen DMARD. In der Verumgruppe erreichten 50,4 % eine ACR20-Response im Vergleich zu 19,5 % in der Placebogruppe ($p < 0,001$) (36). In einer weiteren multizentrischen, doppelblinden RCT wurden 433 Patienten, die auf MTX nicht ausreichend angesprochen hatten, mit Abatacept behandelt, 219 erhielten Placebo. In der Verumgruppe lag die ACR20-Response nach sechs Monaten bei 67,9 % vs. 39,7 % in der Placebogruppe ($p < 0,001$), die ACR50-Response bei 39,9 % vs. 16,8 % ($p < 0,001$) bzw. die ACR70-Response bei 19,8 % vs. 6,5 % ($p < 0,001$) (28).

➤ Anakinra

In einer 24-wöchigen, doppelblinden RCT an 472 Patienten erreichten in der höchsten Dosisgruppe (150 mg/Tag) 43 % der Patienten eine ACR20-Response gegenüber 27 % in der Placebogruppe ($p = 0,0014$) (38). Bei 419 nicht ausreichend auf MTX ansprechenden RA-Patienten wurde Anakinra in unterschiedlichen Dosierungen oder Placebo zusätzlich gegeben. Bei einer Dosis von 1 mg/kg KG zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Verumgruppe im ACR20- und ACR50-Kriterium (29).

➤ Rituximab

In einer doppelblinden RCT wurden 517 Patienten, die auf eine oder mehrere Therapien mit TNF α -Inhibitoren nur ungenügend angesprochen oder diese nicht vertragen hatten, untersucht. Die Patienten erhielten im Abstand von 15 Tagen zwei intravenöse Infusionen zu je 1000 mg Rituximab bei gleichzeitiger oraler Therapie mit MTX (10–25 mg/Woche). Nach 24 Wochen zeigte die Verumgruppe eine ACR20-Response von 51 % vs. 18 %, eine ACR50-Response von 27 % vs. 5 % und eine ACR70-Response von 12 % vs. 1 % (jeweils $p < 0,0001$) (30).

➤ Sarilumab

In einer doppelblinden RCT mit 369 Patienten wurde Sarilumab gegen einen aktiven Comparator untersucht. Die Patienten hatten mindestens zwölf Wochen unzureichend auf MTX angesprochen (54 %) oder MTX nicht vertragen (46 %). Über 24 Wochen erhielten sie als Monotherapie alle zwei Wochen entweder 200 mg Sarilumab oder 40 mg Adalimumab (bei unzureichendem Ansprechen nach 16 Wochen 40 mg wöchentlich). Die Änderung des DAS 28 innerhalb von 24 Wochen war

primärer Endpunkt. Im Mittel sank der Score unter Sarilumab signifikant und relevant stärker als unter Adalimumab (–3,28 vs. –2,20, Differenz –1,08; 95 % Konfidenzintervall (CI) –1,36 bis –0,79; $p < 0,0001$) (31).

➤ Tocilizumab

In einer doppelblinden RCT erhielten 1196 Patienten entweder 8 mg/kg KG Tocilizumab + MTX oder Placebo + MTX. In der Verumgruppe erreichten 56 % der Patienten eine ACR20-Response (primärer Endpunkt) gegenüber 27 % der Placebogruppe ($p < 0,0001$). In einer weiteren doppelblinden RCT erhielten 623 Patienten mit unzureichendem klinischen Ansprechen auf MTX entweder 4 mg oder 8 mg/kg KG Tocilizumab oder Placebo alle vier Wochen + MTX. Hier zeigte sich eine ACR20-Response in der Verumgruppe mit 8 mg/kg Tocilizumab von 59 %, in der Verumgruppe mit 4 mg/kg Tocilizumab von 48 % und in der Placebogruppe von 26 % (Odds Ratio (OR) 4,0; 95 % CI 2,6–6,1; $p < 0,0001$ für 8 mg/kg vs. Placebo und OR 2,6; 95 % CI 1,7–3,9; $p < 0,0001$ für 4 mg/kg vs. Placebo) (32;33).

Hinweis: Die Darstellungen zur Wirksamkeit erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Vorwiegend sind zu den einzelnen Wirkstoffen Ergebnisse aus den Zulassungsstudien dargestellt.

NEBENWIRKUNGEN, RISIKEN, VORSICHTSMASSNAHMEN

NEBENWIRKUNGEN

TNF α -Inhibitoren

- schwere bakterielle und virale Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen
- Reaktivierung latenter Tuberkulosen und eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber tuberkulösen Neuinfektionen
- sehr seltene Fälle von Leberversagen unter Infliximab-Therapie ohne vorherige Zeichen einer Leberfunktionsstörung
- Erhöhungen von Leberwerten im Serum können bei allen TNF α -Inhibitoren auftreten
- Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz NYHA III ist eine Kontraindikation für TNF α -Inhibitor-Therapie)
- Verschlechterung einer vorbestehenden interstitiellen Lungenerkrankung, z. B. einer „Rheumalunge“
- Auftreten demyelinisierender Erkrankungen
- Auftreten von Malignomen (u. a. Lymphome)
- Auftreten von ANAs, selten mit klinischen Zeichen eines Lupus erythematodes
- Panzytopenien
- neutralisierende Antikörper

Weitere Biologika

- Abatacept
 - bakterielle und virale Infektionen
 - Leukopenie
 - Basalzellkarzinom
- Anakinra
 - Neutropenie
 - Hautreaktionen an der Injektionsstelle

- Rituximab
 - schwere bakterielle und virale Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen und Hepatitis-B-Reaktivierung
 - bei wiederholter Gabe Risiko einer lang anhaltenden Hypogammaglobulinämie, besonders bei ANCA positiven Vaskulitiden ist das Risiko erhöht (34)
 - erhöhtes Risiko für eine progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML)
 - systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Vaskulitis
 - schwere bullöse Hautreaktionen
 - Unverträglichkeitsreaktion durch humane antichimäre Antikörper (HACA)
- IL-6-Inhibitoren (Sarilumab, Tocilizumab)
 - schwere bakterielle und virale Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen
 - Divertikulitis, generalisierte purulente Peritonitis, Perforation des unteren Gastrointestinaltrakts, Fisteln und Abszesse
 - Unverträglichkeitsreaktionen durch HACA

KONTRAINDIKATIONEN

- Infektionskrankheit/Pneumonie
- keine Verordnung von bDMARDs bei aktiven bakteriellen Infektionen, aktiver Tuberkulose, aktivem Herpes zoster sowie aktiven lebensbedrohlichen Pilzinfektionen, schweren bakteriellen oder viralen Infekten der oberen Atemwege und nicht abgeheilten Hautulzera
- hämatologische und onkologische Kontraindikationen

➤ Vorsicht bei Vorliegen von Lymphomen, lymphoproliferativen Erkrankungen und anderen Tumoren (5 Jahre Karenz). Ein Einsatz von TNF α -Inhibitoren bei mehr als fünf Jahre lang behandeltem lymphoproliferativen Syndromen ist kontraindiziert.

- kardiale Kontraindikationen
- kein Einsatz von TNF α -Inhibitoren bei moderater bis schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion < 50 %
- größte Vorsicht mit TNF α -Inhibitoren bei interstitiellen Lungenerkrankungen
- hepatologische Kontraindikationen
- kein Einsatz von TNF α -Inhibitoren, Abatacept oder Rituximab bei akuter viraler Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion (bei chronischer Hepatitis-B- oder -C-Infektion siehe Fachinformationen der Wirkstoffe (www.fachinfo.de))
- neurologische Kontraindikationen
- kein Einsatz von TNF α -Inhibitoren bei Multipler Sklerose oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen
- Schwangerschaft und Stillzeit
- kein Einsatz von bDMARDs während einer geplanten oder laufenden Schwangerschaft und während der Stillzeit

Hinweis: Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

Weitere Literatur: (35-44)

KOSTEN

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) ¹	Dosis ²	Kosten pro Jahr (Euro) ^{3,4}
BIOLOGISCHE DMARDs (bDMARDs)				
TNFα-Inhibitoren				
Adalimumab	Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze	2,9	40 mg / 2 Wochen s.c.	20.112,89 ⁵ + evtl. MTX
Adalimumab	Biosimilar 40 mg/0,8 ml (Hyrimoz®) Injektionslösung in Fertigpen	2,9	40 mg / 2 Wochen s.c.	11.446,75 ⁵ + evtl. MTX
Certolizumab Pegol	Cimzia® 200 mg Injektionslösung in Fertigspritze	14	200 mg / 2 Wochen s.c.	18.317,52 ⁵ + evtl. MTX
Etanercept	Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze	7	2 x 25 mg / Woche s.c.	18.620,95 ⁵ + evtl. MTX
Etanercept	Biosimilar 25 mg (Erlezi®) Injektionslösung in Fertigspritze	7	2 x 25 mg / Woche s.c.	13.546,45 ⁵ + evtl. MTX
Etanercept	Enbrel® 25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung	7	2 x 25 mg / Woche s.c.	18.624,17 ⁵ + evtl. MTX
Golimumab	Simponi® 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze/ vorgefülltem Injektor	1,66	1 x 50 mg / Monat s.c.	19.559,60 ⁵ + MTX

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) ¹	Dosis ²	Kosten pro Jahr (Euro) ^{3,4}
Infliximab	Biosimilar 120 mg (Remsima®) Injektionslösung in Fertigspritze/-pen	3,75	1 x 120 mg / 2 Wochen s.c.	17.167,91 + MTX
Infliximab	Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,75	3 mg/kg KG / 8 Wochen i.v.	8780,66 ^{5,6,7} + MTX
Infliximab	Biosimilar 100 mg (Inflectra®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,75	3 mg/kg KG / 8 Wochen i.v.	9484,20 ^{5,6,7} + MTX

Weitere Biologika

Abatacept	Orencia® 125 mg Injektionslösung in Fertigspritze	27	1 x 125 mg / Woche s.c.	17.752,64 ⁵ + MTX
Abatacept	Orencia® 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	27	≥ 60 kg bis ≤ 100 kg: 750 mg / 4 Wochen i.v.	19.496,34 ^{5,8} + MTX
Anakinra	Kineret® 100 mg Injektionslösung in Fertigspritze	100	100 mg / Tag s.c.	13.388,59 + MTX
Rituximab	MabThera® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	32	1 Zyklus: Woche 0: 1 x 1000 mg i.v. Woche 2: 1 x 1000 mg i.v.	1 Zyklus: 7170,52 ^{5,7} + MTX 2 Zyklen: 14.341,04 ^{5,7,9} + MTX
Rituximab	Biosimilar 500 mg (Truxima®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	32	1 Zyklus: Woche 0: 1 x 1000 mg i.v. Woche 2: 1 x 1000 mg i.v.	1 Zyklus: 6111,40 ^{5,7} + MTX 2 Zyklen: 12.222,80 ^{5,7,9} + MTX
Sarilumab	Kevzara® 200 mg Injektionslösung in Fertigspritze/-pen	14,3	1 x 200 mg / 2 Wochen s.c.	17.255,46 ⁵ + evtl. MTX
Tocilizumab	RoActemra® 162 mg Injektionslösung in Fertigspritze	20	1 x 162 mg / Woche s.c.	21.370,66 ⁵ + evtl. MTX
Tocilizumab	RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	20	1 x 8 mg/kg KG / 4 Wochen i.v.	22.671,71 ^{5,6,7} + evtl. MTX

ZIELGERICHTETE SYNTHETISCHE DMARDs (tsDMARDs)

Baricitinib	Olumiant® 4 mg Filmtabletten	4	1 x 4 mg / Tag	14.327,63 ⁵ + evtl. MTX
Tofacitinib	Xeljanz® 5 mg Filmtabletten	10	2 x 5 mg / Tag	13.211,84 ⁵ + evtl. MTX
Upadacitinib	Rinvoq® 15 mg Retardtabletten	–	1 x 15 mg / Tag	15.640,25 ⁵ + evtl. MTX

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) ¹	Dosis ²	Kosten pro Jahr (Euro) ^{3,4}
KONVENTIONELLE SYNTHETISCHE DMARDs¹⁰ (csDMARDs)				
Leflunomid	Generikum 10 mg Arava® 20 mg Filmtabletten	20	1 x 10–20 mg / Tag	526,09 ⁵ –732,80 ⁵
Methotrexat	Generikum 15 mg, 20 mg Injektionslösung in Fertigspritze	2,5	15–20 mg / Woche s.c., i.m., i.v.	800,35–930,84
Methotrexat	Generikum 15 mg, 10 mg Injektionslösung, Durchstechflasche	2,5	15–20 mg / Woche s.c., i.m., i.v.	467,93 ⁷ –642,30 ⁷
Methotrexat	Generikum 10 mg, 15 mg Tabletten	2,5	15–20 mg / Woche	96,88–112,89
Sulfasalazin	Generikum 500 mg magensaftresistente Filmtabletten	2000	2 x 1000 mg / Tag	273,07
Hydroxychloroquinsulfat	Plaquenil® 200 mg ¹¹ Filmtabletten	–	400 mg / Tag	172,57 ⁵

Stand Lauertaxe: 01.06.2020

¹⁾ nach GKV-Arzneimittelindex (45); ²⁾ Dosierung gemäß Fachinformation (FI); ³⁾ Kostenberechnung bezogen auf die Dosis der FI anhand des jeweils kostengünstigsten Präparates (Original, Biosimilar, Generikum) einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴⁾ Kostenberechnung für 2. Behandlungsjahr (Erhaltungsdosis); Kosten für das 1. Behandlungsjahr können aufgrund von Initialdosierungen (s. FI) davon abweichen; ⁵⁾ preisgünstiger Import; ⁶⁾ Kostenberechnung für eine 77 kg schwere Person (46); ⁷⁾ Kosten für Spritzen und Infusionsbesteck sind nicht enthalten; ⁸⁾ Kosten für Infusionsbesteck sind nicht enthalten; ⁹⁾ der 2. Zyklus sollte erfolgen, wenn noch eine Restkrankheitsaktivität vorhanden ist; ¹⁰⁾ zur Behandlung stehen noch weitere konventionelle synthetische DMARDs zur Verfügung; ¹¹⁾ Import des Originalpräparats Quensyl®.

Hinweis: Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

LITERATUR

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/060-004.html> (letzter Zugriff: 27. April 2020). AWMF-Register-Nr.: 060/004; aktueller Stand: April 2018, gültig bis: April 2023.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Interdisziplinäre Leitlinie (Klasse S3): Management der frühen rheumatoiden Arthritis: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/060-002.html> (letzter Zugriff: 27. April 2020). AWMF-Register-Nr.: 060/002; aktueller Stand: 18. Dezember 2019, gültig bis: 17. Dezember 2024.
3. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR et al.: Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1985-1994.
4. Mary J, De Bandt M, Lukas C et al.: triple oral therapy versus antitumor necrosis factor plus methotrexate (MTX) in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to MTX: a systematic literature review. *J Rheumatol* 2017; 44: 773-779.
5. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 960-977.
6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr. et al.: 2015 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1-26.
7. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): IQWiG-Berichte – Nr. 795 – Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis – Abschlussbericht – Auftrag A16-70 – Version 1.0: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a16-70-nutzenbewertung-von-biotechnologisch-hergestellten-wirkstoffen-zur-behandlung-der-rheumatoiden-arthritis.7688.html> (letzter Zugriff: 27. April 2020). Stand: 23. Juli 2019.
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Leitfaden: Biosimilars. 1. Auflage, Version 1.1 (August 2017); Berlin AkdÄ, 2017.
9. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.: Empfehlungen zur perioperativen Vorgehensweise unter Therapie mit DMARDs und Biologika: <https://dgrh.de/Start/Publikationen/Empfehlungen/Therapie-bei-besonderen-Situationen/Perioperatives-Management.html> (letzter Zugriff: 27. April 2020). Stand: 30. April 2013 (Literaturrecherche).
10. Diel R, Hauer B, Lodenkemper R et al.: [Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases]. *Pneumologie* 2009; 63: 329-334.
11. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW et al.: 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 39-52.
12. Goldacker S, Gause AM, Warnatz K, Kommission Pharmakotherapie der D: [Vaccination in adult patients with chronic inflammatory rheumatic diseases]. *Z Rheumatol* 2013; 72: 690-694, 696-700, 702-694.
13. EMA: Humira®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WCobo1aco58001d124 (letzter Zugriff: 27. April 2020). Stand: 14. Juli 2010.
14. EMA: Cimzia®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human_med_001294.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WCobo1aco58001d124 (letzter Zugriff 27. April 2020). Stand: 21. Januar 2010.
15. EMA: Enbrel®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WCobo1aco58001d124 (letzter Zugriff: 27. April 2020). Stand: 2. Juni 2010.
16. EMA: Simponi®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WCobo1aco58001d124 (letzter Zugriff 27. April 2020). Stand: 21. Juni 2010.
17. EMA: Remicade®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WCobo1aco58001d124 (letzter Zugriff 27. April 2020). Stand: 28. Mai 2010.

18. EMA: Orencia®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000701/human_med_000958.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WCobo1aco58001d124 (letzter Zugriff 27. April 2020). Stand: 23. Juli 2010.
19. EMA: Kineret®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000363/human_med_000874.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WCobo1aco58001d124 (letzter Zugriff 27. April 2020). Stand: 22. Februar 2010.
20. EMA: Mabthera®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WCobo1aco58001d124 (letzter Zugriff 27. April 2020). Stand: 15. April 2010.
21. EMA: Kevzara®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kevzara-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff 27. April 2020). Stand: 21. April 2017.
22. EMA: RoActemra®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human_med_001042.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WCobo1aco58001d124 (letzter Zugriff 27. April 2020). Stand: 16. Juli 2010.
23. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al.: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
24. Keystone E, Heijde D, Mason D, Jr. et al.: Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3319-3329.
25. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW et al.: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-486.
26. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L et al.: Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 789-796.
27. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al.: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-1602.
28. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al.: Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 865-876.
29. Bresnihan B: The safety and efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 17-20.
30. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW et al.: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-2806.
31. Burmester GR, Lin Y, Patel R et al.: Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 840-847.
32. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A et al.: Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987-997.
33. Emery P, Keystone E, Tony HP et al.: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-1523.
34. Thiel J, Rizzi M, Engesser M et al.: B cell repopulation kinetics after rituximab treatment in ANCA-associated vasculitides compared to rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases: a longitudinal observational study on 120 patients. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 101.
35. abbvie: Fachinformation "Humira® "40 mg Injektionslösung in Fertigspritze". Stand: November 2019.
36. UCB: Fachinformation "Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Februar 2020.
37. Pfizer: Fachinformation "Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: November 2019.
38. MSD: Fachinformation "Simponi® 50 mg Injektionslösung, vorgefüllter Injektor/Fertigspritze". Stand: April 2019.
39. MSD: Fachinformation "Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2019.
40. Bristol-Myers Squibb: Fachinformation "Orencia® Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Dezember 2019.

41. Sobi: Fachinformation "Kineret® 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: März 2019.
42. Roche: Fachinformation "MabThera® i.v.". Stand: März 2020.
43. Sanofi Genzyme: Fachinformation "Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung im Fertigen". Stand: August 2017.
44. Chugai, Roche: Fachinformation "RoActemra® Fertigspritze". Stand: April 2020.
45. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. Berlin: DIMDI, 2020.
46. Statistisches Bundesamt (Destatis): Ergebnisse des Mikrozensus (Hochrechnung ab 2013 anhand der Bevölkerungsfortschreibung auf Basis Zensus 2011), Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2017: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. Letzter Zugriff: 27. April 2020.

IMPRESSUM

Eine Information der KBV im Rahmen des § 73 (8) SGB V
in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Herausgeberin: Kassenärztliche Bundesvereinigung
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin
Telefon 030 4005-0, info@kbv.de, www.kbv.de

Druck: Kern GmbH

Stand: 27.04.2020

Fotos: © iStock: kate_sept2004

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde meist nur eine
Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind
selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint.

ALLE AUSGABEN ONLINE
SOWIE INFORMATIONEN
ZUM FORTBILDUNGSPORTAL:
www.wirkstoff-aktuell.de