

KBV

KASSENÄRZTLICHE
BUNDESVEREINIGUNG

NALDEMEDIN

OPIOIDINDUZIERTER OBSTIPATION

ERST LESEN
DANN PUNKTEN:
CME 3 PUNKTE



AUSGABE 02/2021 › FORTBILDEN IM SICHEREN NETZ: <https://fortbildungsportal.kv-safenet.de>

WirkstoffAktuell

INDIKATION

Opioide werden bei der Therapie starker und chronischer Schmerzen häufig längerfristig verordnet. Neben der gewünschten Analgesie führen Opioide gleichzeitig durch Aktivierung peripherer μ -Opioidrezeptoren im enterischen Nervensystem zu verschiedenen gastrointestinalen Nebenwirkungen. Ein führendes Problem stellt dabei die opioidinduzierte Obstipation (opioid-induced constipation, OIC) dar, welche nicht nur die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt und Komplikationen verursachen kann, sondern auch Therapieabbrüche fördert. Daher sollte eine OIC frühzeitig erfasst werden. Die Behandlung mit Laxanzien sollte bei den meisten Patienten prophylaktisch begonnen werden. Zu Beginn sollten zunächst herkömmliche, symptomatische Behandlungsformen der Obstipation zum Einsatz kommen. Bei unzureichender Wirkung oder schlechter Verträglichkeit können peripher aktive μ -Opioidrezeptorantagonisten (peripherally-acting μ -opioid receptor antagonists, PAMORA) eingesetzt werden. Mit Naldemedin ist ein weiterer PAMORA zur Behandlung von OIC bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden, zugelassen. Eine Empfehlung für einen Wirkstoff zur Prophylaxe und Therapie der OIC kann anhand der vorliegenden Studiendaten nicht gegeben werden.

Literatur: 1–3

EMPFEHLUNGEN ZUR WIRTSCHAFTLICHEN VERORDNUNGSWEISE

ALLGEMEINE ANMERKUNGEN OIC

Die OIC ist bei Patienten mit nicht tumorbedingten Schmerzen und Tumorschmerzen sehr häufig und tritt unabhängig von der Art des verwendeten Opioids auf. Über 80 % der Patienten mit Krebschmerzen haben eine OIC. Die OIC äußert sich durch typische Obstipationssymptome wie seltener, meist harter Stuhlgang, Notwendigkeit des starken Pressens und mühevoller, oft inkompletter Stuhlentleerung. Zusätzlich treten begleitend Völlegefühl, Bauchdruck/-schmerzen und Blähungen auf. In der klinischen Praxis haben die Patienten oft eine Verstopfung mit gemischter Ätiologie und benötigen daher häufig eine Kombinationsbehandlung, um die verschiedenen Ursachen der Verstopfung anzugehen. Für einige Patienten ist die Belastung durch die OIC für die Lebensqualität größer als die Schmerzen, für die sie ein Opioid benötigen. Dies kann zur Folge haben, dass die Patienten die Opioidbehandlung deswegen abbrechen.

THERAPIE DER OIC

Die OIC wird nach einem Stufenschema behandelt. Eine initiale Option ist der Versuch einer Stuhlregulierung mit Ballaststoffen (vorzugsweise Quellstoffen). Diese und weitere Basismaßnahmen (Vermeidung von Dehydratation und Inaktivität, Meidung weiterer obstipationsfördernder Wirkstoffe) sind jedoch häufig nicht ausreichend effektiv. Quellstoffe werden aufgrund der gestörten Transportfunktion des Darmes teilweise auch schlecht vertragen. Als nächste Stufe kommen die konventionellen Laxanzien wie Macrogol, Bisacodyl, Natriumpicosulfat oder Sennapräparate zur Anwendung. Allerdings gibt es zum spezifischen Einsatz von konventionellen Laxanzien bei OIC nahezu keine Evidenz aus kontrollierten Placebo- oder Komparatorstudien. Nur in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnte die Überlegenheit von Macrogol gegenüber Placebo bei der Behandlung einer Methadon-induzierten Obstipation gezeigt werden. Sind die konventionellen Laxanzien ineffektiv oder werden sie schlecht vertragen, ist der 5-Hydroxytryptamin-4(5-HT₄)-Rezeptoragonist Prucaloprid eine Alternative, sofern keine höhergradigen Stenosen im Gastrointestinaltrakt bestehen. Die neuen, peripher aktiven PAMORA wie Methylnaltrexon, Naloxogol, Naloxon¹ oder das neu eingeführte Naldemedin bieten im Ansatz eine gezieltere Therapie der OIC bei erhalten analgetischer Wirksamkeit. Ein wesentlicher Vorteil von PAMORA besteht darin, dass die Patienten einen normalen Stuhlgang haben können, während Patienten, die konventionelle Laxanzien einnehmen, oft einen ständigen Wechsel von Verstopfung und Durchfall erleben. In Bezug auf die ständige Kontrolle der Darmfunktion ist dies sowohl für die Patienten als auch für das Pflegepersonal eine enorme Belastung. Da die Wirksamkeit der PAMORA bei OIC bisher allerdings nur in placebokontrollierten Studien untersucht und nachgewiesen wurde, ist ein direkter Vorteil gegenüber einer konventionellen Laxanzientherapie nicht ausreichend valide belegt. Daher wird aktuell der Einsatz von PAMORA erst bei laxanzienrefraktären Fällen empfohlen. Eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens von PAMORA wäre anhand direkt vergleichender Studien möglich. Solche liegen jedoch bislang nicht vor.

NALDEMEDIN

Für Naldemedin ist ein Vorteil in Form einer besseren Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu den anderen PAMORA für die Behandlung der OIC nicht belegt, auch indirekte Vergleiche konnten bisher keine Überlegenheit zeigen. Naldemedin zeigte in den Studien eine gute Verträglichkeit bei Nebenwirkungen wie z. B. Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sowie gelegentlich Opioidentzugssyndrom. Bei Patienten, die Methadon erhielten, traten im Vergleich zu den Untergruppen mit anderen Opioiden diese Nebenwirkungen häufiger auf. Die Sicherheit von Naldemedin

¹ Naloxon ist im Gegensatz zu den anderen Substanzen eigentlich ein systemischer μ -Opioidrezeptorantagonist, der nur in oraler Gabe durch einen hohen First-Pass-Effekt in der Leber nahezu ausschließlich peripher wirksam ist. Hierfür ist jedoch eine ausreichende Leberfunktion erforderlich, sodass eine Anwendung kontraindiziert ist bei mittlerer und schwerer Leberfunktionsstörung. Ein zusätzlicher Nutzen ist bei Patienten mit regulärer Laxanzientherapie nicht gesichert. Naloxon ist zudem in Deutschland nur in einer Fixkombination mit dem Opioid Oxycodon erhältlich, wobei dabei die für Oxycodon sonst zulässige Tageshöchst-dosis nicht erreicht wird

ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Methadon daher möglicherweise beeinträchtigt. Die Langzeitsicherheit von Naldemedin ist derzeit nicht abschließend zu bewerten, da nur eine Studie über 52 Wochen durchgeführt wurde.

Weiterhin ist unklar, ob Naldemedin bei Patienten wirkt, die sehr hohe Dosen von Opioiden (> 400 mg Morphinäquivalenzdosen) erhalten. Bei Patienten, die mit dem μ -Opioidrezeptor-partialagonisten Buprenorphin behandelt werden, ist anzunehmen, dass die Wirksamkeit von Naldemedin verringert ist. Zudem ist unklar, ob die Wirksamkeit von Naldemedin über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten wird.

Naldemedin ist daher der Zulassung entsprechend nur bei Patienten mit OIC einzusetzen, die bereits mit Laxanzien ohne ausreichende Wirkung behandelt wurden oder diese nicht vertragen werden.

Literatur: 1;3–6

WIRKUNGSWEISE

Naldemedin ist ein Naltrexon-Derivat, das chemisch so verändert wurde, dass es die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann. Zudem ist Naldemedin ein Substrat des P-Glykoprotein(P-gp)-Effluxtransporters, der möglicherweise ebenfalls dazu beiträgt, dass Naldemedin nicht in das ZNS eindringt. Naldemedin antagonisiert die Opioidbindung an den μ -, δ - und κ -Opioidrezeptoren im Gastrointestinaltrakt und vermindert dadurch die obstipierenden Wirkungen von Opioiden ohne die ZNS-vermittelten Opioideffekte aufzuheben. Der pharmazeutische Unternehmer gab bei der Zulassung an, dass Naldemedin aufgrund seiner langsamen Assoziations- und Dissoziationskinetik am μ -Opioidrezeptor vermutlich als nicht kompetitiver

Antagonist wirkt, sodass die antagonistische Wirkung auch bei höheren Opioidkonzentrationen aufrechterhalten bleibt. Diese Annahme basiert auf Ergebnissen präklinischer Studien. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) beschrieb im European Public Assessment Report Naldemedin aber eher als kompetitiven Antagonisten, sodass ein sogenannter Ceiling-Effekt nicht ausgeschlossen werden kann (7).

Weitere Literatur: 2;4

WIRKSAMKEIT

Die Zulassung von Naldemedin basiert auf den vier COMPOSE-Studien. In die beiden multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien mit Parallelgruppendesign **COMPOSE-1** und **COMPOSE-2** wurden erwachsene Patienten mit nicht krebsbedingten chronischen Schmerzen unter Opioidtherapie, die an opioidinduzierter Verstopfung litten, eingeschlossen. Ein zusätzlicher Gebrauch von Laxanzien war nicht erlaubt. Der primäre Endpunkt der Studien war definiert als mindestens drei spontane Stuhlgänge pro Woche über neun Wochen einschließlich des Anstiegs um mindestens einen wöchentlichen Stuhlgang gegenüber der Vorsituation während der zwölfwöchigen Behandlungsperiode. Die Wochen mit positivem Ansprechen mussten dabei im letzten Drittel der Behandlungsperiode liegen (Tabelle 1). Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die Veränderung der Häufigkeit der SBM (Spontaneous Bowel Movements) pro Woche, der Anzahl vollständiger spontaner Darmentleerungen (Complete Spontaneous Bowel Movements, CSBM) pro Woche und der SBM ohne Pressen festgelegt.

Tabelle 1: Ergebnisse der Studien COMPOSE-1 und COMPOSE-2

STUDIE Endpunkt/Studienarm	COMPOSE-1		COMPOSE-2	
	Naldemedin (N = 273)	Placebo (N = 272)	Naldemedin (N = 276)	Placebo (N = 274)
Positives Ansprechen SBM innerhalb von 12 Wochen				
Anteil der Patienten	47,6 % (130/273)	34,6 % (94/272)	52,5 % (145/276)	33,6 % (92/274)
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	13,0 % (4,8–21,3) p = 0,002		18,9 % (10,8–27,0) p < 0,0001	
Number needed to treat	7,7		5,3	

N: Anzahl randomisierter Patienten pro Arm; CI: Konfidenzintervall; SBM: Spontaneous Bowel Movements.

In der weiteren randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie über 52 Wochen **COMPOSE-3** wurde Naldemedin mit Laxanzien in stabiler Dosierung (50,2 %) oder ohne Laxanzien (30,0 %) bei Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen und opioidinduzierter Verstopfung getestet. Die übrigen Patienten erfüllten nicht die Kriterien

hinsichtlich der Einnahme bzw. Nicht-Einnahme von Laxanzien. Patienten, die zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung ein stabiles Behandlungsschema mit Laxanzien anwendeten (50,6 % im Naldemedin-Arm; 54,2 % im Placebo-Arm), war es erlaubt, diese über die gesamte Studiendauer unverändert weiter anzuwenden. Die mediane Anzahl von SBM pro Woche

bei Studienbeginn betrug 1,60. Der primäre Endpunkt war die Sicherheit und Verträglichkeit von Naldemedin bei längerem Gebrauch (Tabelle 2). Als sekundärer Endpunkt wurde u. a.

die Veränderung der Häufigkeit der Stuhlgänge pro Woche in der Woche 12, 24, 36 und 52 im Vergleich zum Ausgangswert evaluiert.

Tabelle 2: Ergebnisse der Studie COMPOSE-3

Endpunkt/Studienarm	Naldemedin (N = 621)	Placebo (N = 619)
behandlungsbedingte Nebenwirkungen		
Anteil der Patienten	24,0 % (149/621)	19,5 % (121/619)
Differenz Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	4,5 % (-0,1 bis 9,0)	
Therapieabbruch aufgrund behandlungsbedingter Nebenwirkungen		
Anteil der Patienten	6,3 % (39/621)	5,8 % (36/619)
Differenz Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	0,5 % (-2,2 bis 3,1)	

N: Anzahl randomisierter Patienten pro Arm; CI: Konfidenzintervall.

Naldemedin wurde in der weiteren doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie **COMPOSE-4** an Patienten mit einer Krebserkrankung und OIC untersucht. Die Patienten mussten vor der Screeninguntersuchung wenigstens 14 Tage mit Opioiden in einer stabilen Dosis behandelt worden sein. Die Studien bestanden aus einer zweiwöchigen Screeningphase, einer zweiwöchigen Behandlungsphase und einer vierwöchigen Nachbeobachtungsphase. Patienten, die beim Screening Laxanzien erhielten, mussten diese Therapie bis zum Ende des Behandlungszeitraums in einer stabilen Dosis fortsetzen. Zudem durften alle Patienten nach Bedarf Notfall-

Laxanzien anwenden. Primärer Endpunkt war auch in dieser Studie der Anteil der Patienten mit positivem Ansprechen, definiert durch wenigstens drei SBM pro Woche und einen Anstieg gegenüber dem Ausgangswert von mindestens einem SBM pro Woche während der zweiwöchigen Behandlungsphase (Tabelle 3). Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. erhoben die Ansprechrate bez. CSBM (≥ 3 CSBM pro Woche und Anstieg gegenüber dem Ausgangswert um wenigstens ein CSBM pro Woche während der zweiwöchigen Behandlungsphase) sowie die Veränderung der Häufigkeit der SBM pro Woche und der CSBM pro Woche.

Tabelle 3: Ergebnisse der Studie COMPOSE-4

Endpunkt/Studienarm	Naldemedin (N = 97)	Placebo (N = 96)
positives Ansprechen SBM nach 2 Wochen		
Anteil der Patienten	71,1 % (69/97)	34,4 % (33/96)
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	36,76 (23,66–49,86) p < 0,0001	
Number needed to treat	2,7	

N: Anzahl randomisierter Patienten pro Arm; CI: Konfidenzintervall; SBM: Spontaneous Bowel Movements.

Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten (u. a auch zur Lebensqualität) sind den Referenzen 4 und 7–9 zu entnehmen.

Literatur: 4;7–10

FRÜHE NUTZENBEWERTUNG NACH § 35A SGB V

Der Zusatznutzen von Naldemedin gemäß der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde im Jahr 2020 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet. Naldemedin ist zugelassen zur Behandlung von OIC bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden². In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene Patienten mit OIC, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) oder Kombinationen dieser vom G-BA bestimmt. Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Für den G-BA war in der Gesamtschau für erwachsene Patienten mit OIC, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, ein Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit OIC, für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr infrage kommt

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Methylnaltrexon oder Naloxegol vom G-BA bestimmt. Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich (Naldemedin vs. Naloxegol über den Brückenkomparator Standardtherapie) auf Basis der beiden RCT COMPOSE-3 sowie KODIAC-08 vor.

Der auf den genannten Studien basierende indirekte Vergleich ist aus den folgenden Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigte Studie KODIAC-08 ist eine Studie zur Langzeitsicherheit, welche lediglich Ergebnisse zu Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen generiert. Ein Nutzen-Risiko-Vergleich anhand dieser Studie ist daher nicht möglich.

Darüber hinaus sind die eingeschlossenen Studienpopulationen der beiden Studien nicht ausreichend ähnlich. In der Studie KODIAC-08 entspricht die Studienpopulation nur teilweise dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Naldemedin, da eine Vorbehandlung mit Laxanzien für den Studieneinschluss nicht notwendig war. Des Weiteren ist in beiden Studien der Anteil der Patienten unklar, der für die Behandlung mit einem weiteren Laxans nicht mehr infrage kommt.

Auch der Brückenkomparator Standardtherapie für den indirekten Vergleich ist in beiden Studien nicht ausreichend ähnlich, da in der Studie COMPOSE-3 im Gegensatz zur Studie

KODIAC-08 zu Studienbeginn keine neu definierte Laxanzientherapie als Standardtherapie eingesetzt worden ist.

In der Gesamtschau sieht der G-BA für erwachsene Patienten mit OIC, für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr infrage kommt, einen Zusatznutzen von Naldemedin als nicht belegt an.

Literatur: 11;12

NEBENWIRKUNGEN, RISIKEN, VORSICHTSMASSNAHMEN

KONTRAINDIKATIONEN

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels
- bekannte oder vermutete gastrointestinale Obstruktion oder Perforation
- erhöhtes Risiko für eine wiederkehrende Obstruktion bei Gefahr einer gastrointestinalen Perforation

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

- Naldemedin soll mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Erkrankungen, die zu einer strukturellen Schädigung der Wand des Gastrointestinaltrakts führen könnten, z. B. peptische Ulkuskrankheit, Ogilvie-Syndrom (Pseudoobstruktion des Dickdarms), maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Morbus Crohn.
- Unter Naldemedin kann ein Opioidentzugssyndrom auftreten mit drei oder mehr der folgenden Symptome: Dysphorie, Übelkeit, Erbrechen, Muskelschmerzen, Tränensekretion, Rhinorrhoe, Pupillenerweiterung, Piloerektion, Schwitzen, Diarrhoe, Gähnen, Fieber oder Schlaflosigkeit. In solchen Fällen ist die Behandlung mit Naldemedin abzusetzen.
- Patienten mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke, z. B. aufgrund primärer maligner Hirntumoren, ZNS-Metastasen oder entzündlichen Erkrankungen, aktiver Multipler Sklerose oder fortgeschrittener Alzheimer-Krankheit, können ein erhöhtes Risiko für Opioidentzug oder eine verminderte analgetische Wirkung haben. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Überwachung auf Opioidentzugssymptome durchzuführen.
- Naldemedin wurde bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion nicht untersucht. Die Anwendung von Naldemedin bei diesen Patienten wird nicht empfohlen.
- Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten vor, die mit einem oder mehreren opioidhaltigen Schmerzmitteln behandelt werden, deren tägliche Dosierung mehr als 400 mg Morphin entspricht. Bei höheren Dosen ist die Wirkung derzeit unklar.
- Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten vor, die wegen einer durch μ -Opioidrezeptorpartialagonisten (z. B. Buprenorphin) verursachten Verstopfung behandelt werden. Es ist möglich, dass Naldemedin in diesen Fällen nicht wirksam ist.
- Patienten mit innerhalb von drei Monaten vor dem Screening aufgetretenem Myokardinfarkt, Schlaganfall oder

² Details zu den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien sind im Kapitel WIRKSAMKEIT aufgeführt. Weiterführende Informationen sind jeweils in den Beschlüssen und in den tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA abrufbar (Literaturzitate Nr. 10,11).

transitorischer ischämischer Attacke wurden aus den Studien ausgeschlossen und sollten während der Einnahme von Naldemedin klinisch überwacht werden.

➤ Naldemedin muss abgesetzt werden, wenn die Behandlung mit dem Opioidanalgetikum beendet wird.

WECHSELWIRKUNGEN

➤ Naldemedin kann mit Laxanzien kombiniert werden.

➤ Naldemedin wird durch CYP3A verstoffwechselt, unter Beteiligung des Enzyms UGT1A3, und ist Substrat des P-Glykoproteins (P-gp). Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (wie z. B. Grapefruitsaft, Johanniskraut, Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) sollte vermieden werden, weil sie zu einem Anstieg der Naldemedin-Exposition führt und das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen kann.

NEBENWIRKUNGEN*	
häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Diarrhoe, Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen
gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Opioidentzugssyndrom
selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1000	Überempfindlichkeit
Häufigkeit nicht bekannt	gastrointestinale Perforation

*Bei Krebs-Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation können die Häufigkeiten abweichen (s. Fachinformation).

HINWEISE ZU BESONDEREN PATIENTENGRUPPEN	
Ältere Patienten	Bei Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der begrenzten therapeutischen Erfahrungen bei Patienten ab 75 Jahren sollte die Naldemedin-Therapie bei Patienten dieser Altersgruppe vorsichtig eingeleitet werden.
Kinder und Jugendliche	Keine Anwendung
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion wird die Anwendung nicht empfohlen.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Keine Anwendung

Literatur: 4;7

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

KOSTEN

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹	Dosis pro Tag ²	Kosten pro Tag (Euro) ³
LAXANZIEN				
OPIOIDREZEPTORANTAGONISTEN				
Naldemedin	Rizmoic® 200 µg Filmtabletten	200 µg ⁴	200 µg	4,24
Methylnaltrexonbromid	Relistor® 12 mg/0,6 ml Injektionslösung in Durchstechflasche	6 mg ⁵	12 mg ⁶	41,87 ⁷
Naloxegol	Moventig® 25 mg Filmtabletten	25 mg ⁴	25 mg	3,69 ⁷
Oxycodonhydrochlorid/ Naloxonhydrochlorid ⁸	Generikum 40 mg/20 mg Retardtabletten	75 mg ⁹	80 mg/40 mg	3,92
5-HT₄-AGONIST				
Prucaloprid	Resolor® 2 mg Filmtabletten	2 mg ⁴	2 mg	2,86
„KONVENTIONELLE“ LAXANZIEN¹⁰				
Macrogol 4000	Generikum Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Ein- nehmen (Beutel)	10 g ⁴	10 g	0,57 ⁷
Macrogol 3350	Generikum Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Ein- nehmen (Beutel)	Standarddosis 2 DE ⁴	13,125 g	0,49
Bisacodyl	Generikum 5 mg magensaftresistente Tabletten (Dragees)	10 mg ⁴	5–10 mg	0,07–0,14
Natriumpicosulfat	Laxoberal® 5 mg Tabletten	5 mg ⁴	5–10 mg	0,25–0,50
Sennapräparate (Sennosid B)	Dragees 19® Senna überzogene Tabletten	–	14–28 mg	0,21–0,42

Stand Lauertaxe: 01.05.2021

¹⁾ nach GKV-Arzneimittelindex (13); ²⁾ Dosierung gemäß Fachinformation; ³⁾ Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴⁾ oral; ⁵⁾ parenteral (s.c.); ⁶⁾ täglich oder jeden 2. Tag; ⁷⁾ preisgünstiger Import; ⁸⁾ Naloxon wirkt systemisch peripher erst nach First-Pass-Effekt der Leber; ⁹⁾ oral bezogen auf Oxycodonhydrochlorid; ¹⁰⁾ Verordnungsfähigkeit siehe AM-RL Anlage I Nr. 1 (14).

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. Andresen V, Wedel T: Opioidinduzierte Obstipation. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2016; 43: 21-29.
2. Hexal: Fachinformation "Rizmoic® 200 Mikrogramm Filmtabletten". Stand: Januar 2020.
3. Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V.: DGS-PraxisLeitlinie: Opioidinduzierte Obstipation: Hilfsmittel für die tägliche Praxis. Version 2.0 für Fachkreise: <https://dgs-praxisleitlinien.de/opioidinduzierte-obstipation/> (letzter Zugriff: 30. April 2021). Erscheinungsjahr: 2019.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Naldemedin (Rizmoic®): <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2020-3-4/129h/index.php>. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2020; 47: 129-135.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-019l_S2k_Chronische_Obstipation_2013-06-abgelaufen.pdf (letzter Zugriff: 30. April 2021). AWMF-Register-Nr.: 021/019; aktueller Stand: 28. Februar 2013, gültig bis: 28. Februar 2018.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Naldemedine for treating opioid-induced constipation: www.nice.org.uk/guidance/ta651 (letzter Zugriff: 30. April 2021). Published: 30. September 2020.
7. European Medicines Agency (EMA): Rizmoic® - Naldemedin: Assessment report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rizmoic-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 30. April 2021). London, 13. Dezember 2018.
8. Hale M, Wild J, Reddy J et al.: Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 555-564.
9. Katakami N, Harada T, Murata T et al.: Randomized phase III and extension studies of naldemedine in patients with opioid-induced constipation and cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3859-3866.
10. Webster LR, Nalamachu S, Morlion B et al.: Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Pain* 2018; 159: 987-994.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Naldemedin (Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4536/2020-11-05_AM-RL-XII_Naldemedin_D-512_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 30. April 2021). 5. November 2020.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Naldemedin (Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7017/2020-11-05_AM-RL-XII_Naldemedin_D-512_TrG.pdf (letzter Zugriff: 30. April 2021). Berlin, 5. November 2020.
13. 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 2021. Berlin: DIMDI, 2021.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie - Gesetzliche Verordnungs-ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungs-ausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht): https://www.g-ba.de/downloads/83-691-654/AM-RL-I-OTC_2021-04-15.pdf (letzter Zugriff: 30 April 2021). Berlin, 15. April 2021 (letzte Änderung in Kraft getreten).

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: 19.04.2021

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