



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement für
Wirtschaft, Bildung und Forschung WBF

Bundesamt für wirtschaftliche Landesversorgung
Fachbereich Heilmittel

August 2019

ATC-Code J06: Immunsera und Immunoglobuline

Bericht über die Versorgungsrisiken mit den Medikamenten aus dem ATC-Code J06: Erstbeurteilung 2018

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	5
2	Zielsetzung	5
3	Analyse	5
3.1	Ausgangslage	5
3.2	Vorgehen	6
4	ATC Code J06A Immunsera.....	6
5	ATC Code J06B Immunglobuline	7
5.1	ATC Code J06BA Unspezifische Immunglobuline	7
5.1.1	Verwendung und Verbraucher.....	7
5.1.2	Versorgungslage	8
5.1.3	Generische Substitution	8
5.1.4	Therapeutische Substitution	8
5.1.5	Analyse der Versorgungskette	8
5.1.6	Risikoanalyse	9
5.2	ATC Code J06BB Spezifische Immunglobuline	9
5.2.1	ATC Code J06BB01 Anti-D-Immunglobulin	9
5.2.1.1	Verwendung und Verbraucher	9
5.2.1.2	Versorgungslage	9
5.2.1.3	Generische Substitution	9
5.2.1.4	Therapeutische Substitution	9
5.2.1.5	Analyse der Versorgungskette	9
5.2.1.6	Risikoanalyse	9
5.2.2	ATC Code J06BB02 Tetanus-Immunglobulin	10
5.2.2.1	Verwendung und Verbraucher	10
5.2.2.2	Versorgungslage	10
5.2.2.3	Generische Substitution	10
5.2.2.4	Therapeutische Substitution	10
5.2.2.5	Analyse der Versorgungskette	10
5.2.2.6	Risikoanalyse	10
5.2.3	ATC Code J06BB03 Varizella/Zoster-Immunglobulin	10
5.2.3.1	Verwendung und Verbraucher	10
5.2.3.2	Versorgungslage	11
5.2.3.3	Generische Substitution	11
5.2.3.4	Therapeutische Substitution	11
5.2.3.5	Analyse der Versorgungskette	11
5.2.3.6	Risikoanalyse (Varizellen Prophylaxe nach Exposition)	11
5.2.4	ATC Code J06BB04 Hepatitis-B-Immunglobulin.....	11
5.2.4.1	Verwendung und Verbraucher	11
5.2.4.2	Versorgungslage	12
5.2.4.3	Generische Substitution	12
5.2.4.4	Therapeutische Substitution	12
5.2.4.5	Analyse der Versorgungskette	12
5.2.4.6	Risikoanalyse	13

5.2.5 ATC Code J06BB5 Tollwut-Immunglobulin	13
5.2.5.1 Verwendung und Verbraucher	13
5.2.5.2 Versorgungslage	13
5.2.5.3 Generische Substitution	13
5.2.5.4 Therapeutische Substitution	13
5.2.5.5 Analyse der Versorgungskette	13
5.2.5.6 Risikoanalyse	13
5.2.6 ATC Code J06BB09 Cytomegalie-Immunglobulin	13
5.2.6.1 Verwendung und Verbraucher	13
5.2.6.2 Versorgungslage	14
5.2.6.3 Generische Substitution	14
5.2.6.4 Therapeutische Substitution	14
5.2.6.5 Analyse der Versorgungskette	14
5.2.6.6 Risikoanalyse	14
5.2.7 ATC Code J06BB16 Palivizumab.....	14
5.2.7.1 Verwendung und Verbraucher	14
5.2.7.2 Versorgungslage	15
5.2.7.3 Generische Substitution	15
5.2.7.4 Therapeutische Substitution	15
5.2.7.5 Analyse der Versorgungskette	15
5.2.7.6 Risikoanalyse	15
5.2.8 ATC Code J06BB21 Bezlotoxumab	15
5.2.8.1 Verwendung und Verbraucher	15
5.2.8.2 Versorgungslage	16
5.2.8.3 Generische Substitution	16
5.2.8.4 Therapeutische Substitution	16
5.2.8.5 Analyse der Versorgungskette	16
5.2.8.6 Risikoanalyse	16
6 Diskussion/Schlussfolgerungen.....	16
6.1 Humane Immunglobuline, unspezifisch, s.c. (J06BA01) und Humane Immunglobuline, unspezifisch, i.v. (J06BA02)	16
6.2 Spezifische Immunglobuline (J06BB).....	17
6.2.1 Anti-D-Immunglobuline (J06BB01).....	17
6.2.2 Tetanus-Immunglobulin (J06BB02).....	17
6.2.3 Varizella/Zoster-Immunglobulin (J06BB03).....	17
6.2.4 Hepatitis-B-Immunglobulin (J06BB04)	17
6.2.5 Tollwut-Immunglobulin (J06BB05).....	17
6.2.6 Cytomegalie-Immunglobulin (J06BB09).....	17
6.2.7 Palivizumab (J06BB16)	17
6.2.8 Bezlotoxumab (J06BB21).....	17
Anhang 1: Primäre Antikörpermangelkrankungen (IUIS Update 2011)	18
Anhang 2: Im Handel befindliche Produkte (Stand April 2019).....	19

1 Zusammenfassung

Die Produkte des ATC-Codes J06 werden zur Behandlung verschiedenster Erkrankungen des Immunsystems und zur Prophylaxe eingesetzt. Die unter Immunsera registrierten Produkte (ATC Code J06A) werden wegen der fehlenden Lebenswichtigkeit nicht analysiert. Schlangensera und ähnliches werden bei den Antidota geregelt. Der Code J06B Immunglobuline umfasst zum Analysenzeitpunkt September 2018 insgesamt 19 Produkte. Einzig der Wirkstoff Hepatitis-B-Immunglobulin (J06BB04) ist aktuell in der Verordnung über die Meldestelle für lebenswichtige Humanarzneimittel (SR 531.215.32) aufgeführt und damit meldepflichtig.

Als Ergebnis der Analyse ist Varizella/Zoster-Immunglobulin (J06BB03) neu in die Meldepflicht aufzunehmen. Weiter wird eine Lagerpflicht für die humanen unspezifischen Immunglobuline, (extravaskulär/s.c. J06BA01 und intravaskulär/i.v. J06BA02) Anti-D-Immunglobulin (J06BB01), Tetanus-Immunglobulin (J06BB02), Hepatitis-B-Immunglobulin (J06BB04) und Tollwut-Immunglobulin (J06BB05) vorgeesehen. Für die restlichen analysierten Produkte besteht aktuell kein Handlungsbedarf.

2 Zielsetzung

Im Rahmen des Auftrags der wirtschaftlichen Landesversorgung, der Sicherstellung der Versorgung mit lebenswichtigen Gütern und Dienstleistungen, wird die Versorgung mit den Immunsera und Immunglobulinen (ATC Code J06) untersucht.

3 Analyse

3.1 Ausgangslage

Der ATC Code J06 beinhaltet Medikamente, die zur Behandlung verschiedenster Erkrankungen des Immunsystems und zur Prophylaxe gewisser Erkrankungen eingesetzt werden. Aktuell besteht nur eine Meldepflicht für Hepatitis-B-Immunglobulin, sonst bestehen in dieser Gruppe keine Massnahmen.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Indikationen und Wirkstoffe.¹

ATC Code	Indikation	Wirkstoff
J06 Immunsera und Immunglobuline		
J06A Immunsera		
J06AA01	Diphtherie-Antitoxin	
J06AA02	Tetanus-Antitoxin	
J06AA03	Schlangengift-Immunserum	
J06AA04	Botulismus-Antitoxin	
J06AA05	Gasbrand-Antitoxin	
J06AA06	Tollwut-Serum	
J06AA99	Immunsera (Diverse)	
J06B Immunglobuline		
J06BA Immunglobuline, normal human		
J06BA01 Humane Immunglobuline, unspezifisch, extravaskulär (Verabreichung s.c., i.m.)		
J06BA01	Primäre Immundefekte, schwere sekundäre Hypogammaglobulinämie und rezidivierende Infektionen bei Myelom oder chronischer lymphatischer Leukämie	Immunglobulinum humanum normale (160mg/ml, 165mg/ml, 200mg/ml)
J06BA02 Humane Immunglobuline, unspezifisch, intravaskulär (Verabreichung i.v.)		
J06BA02	Primäre Immundefekte, schwere sekundäre Hypogammaglobulinämie und rezidivierende Infektionen bei Myelom oder chronisch-lymphatischer Leukämie, rezidivierende Infektionen bei Kindern mit angeborenem Aids, idiopathische thrombopenische Purpura bei Erwachsenen und Kindern mit hohem Blutungsrisiko, Kawasaki-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom, Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT)	Immunglobulinum humanum normale (50mg/ml, 100mg/ml)

¹ Pharmavista, Abfrage Mai 2018, im Handel (iH) Zugriff online am 3.4.2019

J06BB Spezifische Immunglobuline		
J06BB01 Anti-D-Immunglobuline		
J06BB01	Prophylaxe der Rhesusimmunisierung	Immunoglobulinum humanum anti-D
J06BB02 Tetanus-Immunglobulin		
J06BB02	Postexpositionelle Tetanus-Prophylaxe, Tetanus-Therapie	Immunoglobulinum humanum anti-tetanus
J06BB03 Varizella/Zoster-Immunglobulin		
J06BB03	Varizellen-Prophylaxe nach Exposition, Adjuvans bei Zoster	Immunoglobulinum humanum anti-varicellae
J06BB04 Hepatitis-B-Immunglobulin		
J06BB04	Hepatitis-B-Prophylaxe	Immunoglobulinum humanum hepatitis B
J06BB05 Tollwut-Immunglobulin		
J06BB05	Passive Tollwut-Prophylaxe nach vermuteter Exposition, immer mit einer aktiven Immunisierung	Immunoglobulinum humanum anti-rabies
J06BB09 Cytomegalie-Immunglobulin		
J06BB09	Prophylaxe klinischer Manifestationen einer Cytomegalie-Virus-Infektion bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie	Immunoglobulinum gamma humanum
J06BB16 Palivizumab		
J06BB16	Prophylaxe von RSV-bedingten Erkrankungen der unteren Luftwege	Palivizumabum
J06BB21 Bezlotoxumab		
J06BB21	Prophylaxe eines Rezidivs einer Clostridium difficile Infektion bei Patienten >18 J. unter Antibiotikatherapie und mit hohem Rezidivrisiko	Bezlotoxumabum

Tab. 1: Übersicht ATC Code J06

3.2 Vorgehen

Die Produkte unter dem ATC Code J06 werden in einem ersten Schritt bezüglich der Relevanz für die wirtschaftliche Landesversorgung in Bezug auf die Lebenswichtigkeit (medizinische Notwendigkeit) diskutiert. Die als nicht lebenswichtig befundenen Gruppen werden von den weiteren Analysen ausgeschlossen.

In einem zweiten Schritt werden die Produkte anhand der folgenden Kriterien und der zur systematischen Analyse der Versorgungsrisiken bei den Arzneimitteln entwickelten Risikomatrix (RM) untersucht:

- Marktanalyse anhand der IQVIA Zahlen 08/2018 (vergangene 12 Monate)
- Medizinische Notwendigkeit (Beurteilung durch Therapierichtlinien und Experten)
- Substitutionsmöglichkeiten (Beurteilung durch Experten)
- Versorgungskette (Firmeninformationen)

Die Einschätzung des Versorgungsrisikos wird auf Basis der Analyse in der Arbeitsgruppe diskutiert. Als Experten für die medizinischen Fragen standen uns folgende Fachgesellschaften zur Seite:

- Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie
- Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie

4 ATC Code J06A Immunsera

Bei den Immunsera ist zum Analysenzeitpunkt nur Sérocytol® registriert. Dabei handelt es sich um Suppositorien, welche Immunglobuline (Pferd) enthalten (J06AA99; Sérocytol®). Die 26 verschiedenen Produkte werden zur unterstützenden Behandlung bei verschiedensten funktionellen Störungen oder Problemen der entsprechenden Organe verwendet. Diese Medikamente erfüllen das Kriterium der Lebenswichtigkeit nicht und fallen damit nicht in die Zuständigkeit der wirtschaftlichen Landesversorgung. Somit werden sie nicht weiter analysiert.

Die als lebenswichtig erachteten Immunsera wie zum Beispiel Schlangensera, Tollwutsera, etc. sind in der Schweiz teilweise nicht mehr als zugelassene Produkte im Handel. Allerdings werden diese immer noch im Rahmen der Antidot-Sortimente geführt. Die Liste wird in der Schweiz in Zusammenarbeit des Toxenzentrums und der GSASA (Gesellschaft Schweizer Amts- und Spitalapotheker) erstellt. In diesem Sinne gehören sie nicht in die Zuständigkeit der wirtschaftlichen Landesversorgung. Die Zusammenarbeit mit dem Toxenzentrum ist aber gegeben.

5 ATC Code J06B Immunglobuline

Immunglobuline (Antikörper) sind lebenswichtige Bestandteile unseres Immunsystems. Es sind Proteine, die als Reaktion auf Antigene (körperfremde Eiweisse) von den B-Lymphozyten gebildet werden. Beim Menschen unterscheidet man verschiedene Antikörperklassen, wovon IgG die häufigste ist.

Ein Immunglobulinmangel kann angeboren (primär) oder erworben (infolge einer anderen Erkrankung oder einer Therapie, die das Immunsystem unterdrückt) sein. Immunglobuline werden aus humanen Blutspenden gewonnen. Die Hersteller decken sich dafür auf dem globalen Weltmarkt mit gepooltem Spenderplasma ein. Es wird zwischen unspezifischen und spezifischen Immunglobulinen differenziert. Unspezifische Immunglobuline enthalten das komplette Spektrum der Immunglobuline und werden bei Immunerkrankungen mit generellem Immunglobulinmangel eingesetzt. Da sich die Zusammensetzung der Immunglobuline regional unterscheidet, wird bei den unspezifischen Immunglobulinen auf die regionale Herkunft des Wirkstoffes (Immunglobulin humanum) geachtet. Weil für eine Charge eine Vielzahl (mehrere Tausend) Plasmaspenden notwendig sind, muss der Bedarf aus verschiedenen registrierten internationalen Plasmaquellen gedeckt werden.²

Bei einer passiven Immunisierung werden spezifische Immunglobuline gegen ein bestimmtes Antigen appliziert. Dies bewirkt einen sofortigen Infektionsschutz, der aber nur eine begrenzte Zeit anhält. Die passive Immunisierung dient der kurzfristigen Prophylaxe und der Therapie bei schon infizierten Patienten (z.B. Tetanus, Tollwut).

Bei der aktiven Immunisierung findet der Kontakt mit dem Antigen statt. Es werden dazu abgeschwächte oder abgetötete Krankheitserreger zum Aufbau eines langwirksamen Schutzes geimpft. Dazu werden die Impfstoffe verwendet. Diese werden in der vorliegenden Analyse nicht behandelt.

5.1 ATC Code J06BA Unspezifische Immunglobuline

5.1.1 Verwendung und Verbraucher

Eine Therapie mit unspezifischen Immunglobulinen ist u.a. indiziert bei primären (angeborenen) Immundefekten.³ Die Folgen eines Immundefekts können krankhafte Infektanfälligkeit gegenüber Infektionserregern (Bakterien, Mykobakterien, Viren, Pilzen, Parasiten), Störungen bei der Entwicklung von Immunität oder Impfschutz, Rheumatische oder Autoimmunerkrankungen, allergische Erkrankungen, spontane Fieber- und Entzündungsreaktionen oder Neigung zur Entwicklung bösartiger Tumore sein.⁴ Bei der Klassifizierung der primären Immundefekte nach der International Union of Immunological Societies (IUIS) (Anhang 1) stellen „Immundefekte, bei denen ein Antikörpermangel im Vordergrund steht“ („primäre Antikörpermangelerkrankungen“) die häufigste Form primärer Immundefekte dar. Primäre Antikörpermangelerkrankungen sind eine heterogene Gruppe von Störungen, die auf unterschiedlicher Pathogenese beruhen. Die klinischen Befunde primärer Antikörpermangelsyndrome sind rezidivierende bakterielle Infektionen, wobei besonders die Atemwege und der Gastrointestinaltrakt betroffen sind. Die Seltenheit dieser Erkrankungen und ihre variablen klinischen Erscheinungsformen sind die Gründe für eine verzögerte Diagnosestellung und dadurch eine späte Therapieeinleitung, was zu schwerer Morbidität (Organschäden) und vorzeitiger Mortalität führen kann. Es ist unumstritten, dass eine Immunglobulinsubstitution die Infektionsrate reduziert. Sie führt zu einer Reduktion der Rate an bakteriellen Infektionen, Antibiotikabedarf, Fieber, Anzahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte.⁵

Die Häufigkeit primärer Immundefizienzen ist nicht genau bekannt. Sie variiert je nach Art und Region zwischen 1:10'000 und 1:500'000. Es sind bereits mehr als 350 verschiedene Gendefekte als Ursache von primären Immundefekten bekannt.⁶ Bei der **Agammaglobulinämie** (geschätzte Prävalenz etwa 1:200'000) mit fehlenden reifen B-Zellen besteht eine klare Indikation zur Immunglobulinsubstitution aufgrund der komplett fehlenden Antikörperproduktion. Die **Hypogammaglobulinämie** (häufigste Form

² Gemäss Firmenauskunft

³ Tab. 1: Übersicht ATC Code J06

⁴ https://www.kinderblutkrankheiten.de/content/e97222/e167728/e196975/e197441/Angeborene_Immundefekte.pdf Zugriff online am 3.4.2019

⁵ S3-Leitlinie „Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen“ Zugriff online am 22.5.2018

⁶ www.immunschwaeche-schweiz.ch Zugriff online am 3.4.2019

„common variable immunodeficiency“, CVID; geschätzte Prävalenz 1:20'000-1:50'000) mit defekter spezifischer Antikörperbildung bei normaler oder erniedrigter B-Zell-Anzahl ist die häufigste primäre Antikörpermangelkrankung. Bei pathologischer Infektanfälligkeit besteht die Indikation zur Immunglobulinsubstitution.⁵

Weitere Indikationen für die Substitutionstherapie sind schwere sekundäre Hypogammaglobulinämie und rezidivierende Infektionen bei Myelom oder chronischer lymphatischer Leukämie und als Immunmodulatorische Therapie bei Autoimmunerkrankungen.

Bei den unspezifischen Immunglobulinen gibt es intravenöse (intravaskulär; ATC J06BA02) und subkutan (extravaskulär; J06BA01) anwendbare Produkte. Die intravenösen Immunglobuline werden in einem drei- bis fünfwöchigen Intervall, während mehrerer Stunden in einem spezialisierten, medizinischen Zentrum zugeführt. Bei der subkutanen (extravaskulären) Immunglobulinbehandlung wird die Immunglobulin-Lösung ins Fettgewebe unter die Haut verabreicht. Dies kann die betroffene Person nach intensiver Schulung selbstständig und ortsunabhängig, meist wöchentlich, durchführen.

Immunglobuline (Antikörper) werden vom Körper nach einer gewissen Zeit abgebaut, daher ist für die Patienten meist eine lebenslange Therapie notwendig, um ein weitgehend normales Leben führen zu können.

Nachfolgenden Kernaussagen sind der S3-Leitlinie «Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen» entnommen. „Bei Primären Antikörpermangelkrankungen mit fehlender oder stark eingeschränkter IgG-Antikörper Produktion und pathologischer Infektanfälligkeit wird eine Immunglobulinsubstitutionstherapie empfohlen.“ „Polyvalente Immunglobulinpräparate sind in Bezug auf die Wirksamkeit als weitgehend gleichwertig anzusehen.“ „Die subkutane Applikation mit einem 16%igen oder 20%igen polyvalenten Immunglobulinpräparat wird im Vergleich mit der intravenösen Applikation in Bezug auf Effektivität als gleichwertig angesehen.“ „Eine Applikation von polyvalenten Immunglobulinen im Rahmen einer angeleiteten Heimtherapie ist bei subkutaner Anwendung in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit zu einer intravenösen Applikation unter ärztlicher Aufsicht als äquivalent anzusehen.“⁷ Therapeutisch können die Produkte unabhängig von der galenischen Form prinzipiell untereinander ersetzt werden, allfällige individuelle Unverträglichkeiten ausgenommen. Weiter können die subkutanen mit den intravenös verabreichten Präparaten substituiert werden, nicht aber umgekehrt.

5.1.2 Versorgungslage

Zur Therapie stehen in der Schweiz 5 i.v. Präparate (Konzentrationen: 50g/l, 100g/l), Vena Kedrion®, Intratect®, Kiovig®, Octagam® und Privigen® sowie 4 s.c. Produkte (Konzentrationen: 160mg/ml, 165mg/ml, 200mg/ml), Hizentra®, Subcuvia®, Cuvitru® und Gammanorm® zur Verfügung. Bei beiden Gruppen gibt je ein Produkt mit einem grossen Marktanteil. Der Rest verteilt sich auf die anderen Produkte.

5.1.3 Generische Substitution

(gleicher Wirkstoff, andere ZulassungsinhaberIn)

Bei den Immunglobulinen handelt es sich um biologische Wirkstoffe (Biologika). Eine generische Substitution ist nicht möglich.

5.1.4 Therapeutische Substitution

Die Produkte können prinzipiell untereinander ersetzt werden, allfällige individuelle Unverträglichkeiten ausgenommen. Weiter können die subkutanen mit den intravenös verabreichten Präparaten substituiert werden, nicht aber umgekehrt.

Antibiotika, Antimykotika und Virostatika werden vorsorglich oder zur Behandlung eingesetzt und werden nicht als therapeutische Alternativen gewertet. Ebenso werden die Stammzelltransplantation, die bei verschiedenen besonders schweren Immundefekten angewendet wird und die Genterapie, die zurzeit noch eine experimentelle, keine etablierte Therapie darstellt und deren Risiken noch erheblich sind, in dieser Analyse nicht als Alternativen beurteilt.

5.1.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen Hersteller durchgeführt. Die Untersuchung ergab ein mehrheitlich mittleres Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

⁷ S3-Leitlinie „Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen“ Zugriff online am 22.5.2018

5.1.6 Risikoanalyse

Die Risikoanalyse ergibt ein mehrheitlich mittleres Versorgungsrisiko und einen mittleren medizinischen Bedarf.

5.2 ATC Code J06BB Spezifische Immunglobuline

5.2.1 ATC Code J06BB01 Anti-D-Immunglobulin

5.2.1.1 Verwendung und Verbraucher

Die Gabe von Anti-D-Immunglobulinen an eine Rhesus-negative Frau erfolgt zur Verhinderung einer Rhesus-Sensibilisierung. Bei einer bestehenden Rhesus-Inkompatibilität (Mutter Rhesus-negativ, Fetus Rhesus-positiv) kann es durch die plazentare Einschwemmung kindlicher Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf zur Sensibilisierung und Ausbildung von Anti-D-Antikörpern kommen. Diese wiederum sind plazentagängig und führen beim Ungeborenen (in der bestehenden oder einer späteren Schwangerschaft) zu einer Zerstörung der Erythrozyten (Hämolyse) und zur Ausbildung des Morbus haemolyticus neonatorum. Durch die Gabe von Anti-D-Immunglobulinen werden die fetalen D-Antigene blockiert, bevor die Sensibilisierung einsetzt.⁸ Ohne Behandlung ist dies für die betroffenen Feten tödlich.

Eine antepartale Prophylaxe wird generell bei jeder Rh-negativen Schwangeren (Der Rhesusfaktor wird dominant vererbt, deshalb ist das Blutgruppenmerkmal rhesus-negativ mit rund 15 % Anteil der Bevölkerung relativ selten⁹) empfohlen. Bei Schwangerschaftskomplikationen ist eine Anti-D-Immunglobulin-Gabe alle 12 Wochen bis zur Geburt zu wiederholen. Eine postpartale Prophylaxe ist bei jeder Rh-negativen Mutter mit einem Rh-positiven Kind indiziert. Die Anti-D-Verabreichung soll innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt erfolgen.¹⁰ In etwa 10% der Schwangerschaften in Europa sind die Mütter rhesusnegativ und die Kinder rhesuspositiv.¹¹ 2017 betrug die Anzahl Geburten in der Schweiz 87'743¹², so dass daraus knapp 9'000 zu Behandelnde resultierten.

Bei der Gabe von Blut bzw. Blutprodukten wie Thrombozyten und Granulozyten (von Rh-positiven oder gepoolten Spenden) und nach Fehltransfusionen mit Rh-positivem Blut bei einer Rh-negativen Person soll Anti-D in entsprechender Dosierung als Infusion verabreicht werden.¹⁰

5.2.1.2 Versorgungslage

Es gibt nur ein Produkt mit Anti-D-Immunglobulin (ATC J06BB01).

5.2.1.3 Generische Substitution

Es gibt keine generische Substitution.

5.2.1.4 Therapeutische Substitution

Als therapeutische Alternative kann eine Blutaustauschtransfusion vorgenommen werden.

5.2.1.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette des Herstellers durchgeführt. Die Untersuchung ergab für Anti-D-Immunglobulin ein hohes Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

5.2.1.6 Risikoanalyse

Die Risikoanalyse ergibt ein hohes Versorgungsrisiko und einen hohen medizinischen Bedarf.

⁸ <https://www.pschyrembel.de/Anti-D-Prophylaxe/K02HP/doc/> Zugriff online am 3.4.2019

⁹ https://de.wikipedia.org/wiki/Rhesus-Inkompatibilität#Häufigkeit_bei_Rh-negativen_Schwangeren Zugriff online am 3.4.2019

¹⁰ Anti-D-Rhesusprophylaxe; Empfehlungen; Schweiz. Med Forum; 2006;6: 749-751

¹¹ Herrmann U. Sidiropoulos D.; Rhesusprophylaxe und Verlauf nach Amniozentese in der Frühschwangerschaft; Gynäkol Rundsch 1983;23:153–159

¹² <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/bevoelkerung/geburten-todesfaelle/geburten.html> Zugriff online am 3.4.2019

5.2.2 ATC Code J06BB02 Tetanus-Immunglobulin

5.2.2.1 Verwendung und Verbraucher

Tetanus, auch Wundstarrkrampf genannt, ist eine lebensgefährliche Infektionskrankheit, die durch das Bakterium *Clostridium tetani* ausgelöst wird. Eintrittspforte des Erregers sind offene Verletzungen, häufig verschmutzte Wunden. Die resistenten Sporen des Bakteriums kommen nahezu überall vor, auch im Strassenstaub oder in der Gartenerde. Dringen sie in Wunden ein, können sie sich gut vermehren und bilden ein Gift, das die muskelsteuernden Nervenzellen befällt und schädigt und dadurch die typischen Lähmungen und Muskelkrämpfe verursacht. Eine direkte Ansteckung von Mensch zu Mensch erfolgt nicht. Kreislaufprobleme und Atemstillstand sind verantwortlich für die trotz modernster Intensivpflege hohe Letalität. In westlichen Ländern (wie Deutschland, Frankreich, Italien) liegt die Letalität bei generalisiertem Tetanus zwischen 20 bis 50%. Starrkrampf kommt weltweit vor, in Industrieländern jedoch dank Impfung nur noch selten. Dem Bundesamt für Gesundheit werden jährlich ein bis zwei Fälle gemeldet.¹³ Die Therapie des **klinisch manifesten Tetanus** mit Tetanusimmunglobulinen ist sehr selten, aber lebensrettend. Bei einer **Verletzung mit einem hohen Tetanusrisiko** wird für Personen, die weniger als drei Dosen eines Tetanusimpfstoffes erhalten haben oder die Anzahl Impfdosen unbekannt ist und für Personen mit einer signifikanten humoralen Immundefizienz oder medikamentöser Immunsuppression, unabhängig vom Impfstatus, die Verabreichung einer Dosis Tetanusimpfstoff und ergänzend Tetanus-Immunglobuline empfohlen.¹⁴ Diese kombinierte Prophylaxe ist unverzüglich durchzuführen und betrifft in der Schweiz schätzungsweise zwischen 100-5000 Patienten.

5.2.2.2 Versorgungslage

Es gibt nur ein Produkt mit Tetanus Immunglobulin (ATC J06BB02).

5.2.2.3 Generische Substitution

Es gibt keine generische Substitution.

5.2.2.4 Therapeutische Substitution

Eine therapeutische Alternative existiert nicht.

5.2.2.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette des Herstellers durchgeführt. Die Untersuchung ergab für Tetanus Immunglobulin ein hohes Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

5.2.2.6 Risikoanalyse

Die Risikoanalyse ergibt ein hohes Versorgungsrisiko und einen hohen medizinischen Bedarf.

5.2.3 ATC Code J06BB03 Varizella/Zoster-Immunglobulin

5.2.3.1 Verwendung und Verbraucher

Varizellen (Windpocken) sind eine hochansteckende Krankheit, die vom Varizella-Zoster-Virus (VZV) ausgelöst wird. Auch die Gürtelrose (=Herpes zoster) wird durch VZV verursacht. Die Viren werden durch Atemwegströpfchen in der Luft sehr leicht von Mensch zu Mensch übertragen. Windpocken treten meist schon im Kindesalter als eine unangenehme, aber in der Regel leichte und gutartige Krankheit auf. Gelegentlich können jedoch Komplikationen wie etwa bakterielle Hautinfektionen auftreten. Schwere Komplikationen wie Lungenentzündungen sowie Hirn- und Hirnhautentzündungen sind selten. Wenn die Krankheit erst im Erwachsenenalter auftritt, so ist das Risiko von Komplikationen höher als bei Kindern. Speziell gefährdet sind auch Neugeborene, Personen mit geschwächtem Immunsystem und bei einer Schwangerschaft die schwangere Frau (Lungenentzündung) und die noch ungeborenen Kinder (hohes Risiko von Missbildungen). In der Schweiz treten Windpocken das ganze Jahr über auf. Praktisch die gesamte erwachsene Bevölkerung (98 %) weist Antikörper gegen das Virus auf, hat also die Krankheit bereits in der Kindheit durchgemacht.¹⁵ In der Schweiz erkranken jährlich schätzungs-

¹³ <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/tetanus.html> Zugriff online am 3.4.2019

¹⁴ Bundesamt für Gesundheit Schweizerischer Impfplan 2018 Zugriff online am 3.4.2019

¹⁵ <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/windpocken.html> Zugriff online am 3.4.2019

weise 3'000 Personen im Alter von über 16 Jahren, von denen 60 – 70 wegen Komplikationen hospitalisiert werden müssen. Bezogen auf 100 000 Kranke sterben 2 Kinder an den Folgen der Windpocken, bei den Erwachsenen über 16 Jahren sind es hingegen 30.¹⁶

Gemäss den aktuellen Empfehlungen der ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI) wird eine **postexpositionelle Gabe** von Varizella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) möglichst früh innerhalb von 3 Tagen bis maximal 10 Tagen nach Exposition für Personen mit erhöhtem Risiko für Varizellenkomplikationen empfohlen. Sie kann den Ausbruch einer Erkrankung verhindern oder deutlich abschwächen.¹⁷ In der Schweiz werden jährlich schätzungsweise 30 Frauen während der Schwangerschaft von Varizellen befallen.¹⁸ Als Alternative nach Exposition in der Schwangerschaft bei seronegativen Schwangeren sind im Notfall unspezifische IG indiziert.¹⁹ (Obwohl der Gehalt bei den unspezifischen IG nicht spezifiziert ist, geht man davon aus, dass genügend Varizellen IG enthalten ist).

VZIG sind auch indiziert als **adjuvante Therapie von Herpes Zoster**, insbesondere bei Patienten mit Immunschwäche und dem Risiko der Zoster-Generalisation.²⁰ In der Schweiz erkranken pro Jahr etwa 17'000 Menschen an Gürtelrose²¹. Pro Jahr gibt es 21'400 Arztbesuche aufgrund einer Herpes Zoster Erkrankung.²² Zur Therapie bei Varizella-Zoster-Virus-Infektionen werden Virostatika eingesetzt.

Für die Beurteilung des medizinischen Bedarfs wird auf die Indikation Varizellen Prophylaxe nach Exposition, nicht aber auf die Indikation Herpes Zoster eingegangen, weil die medizinische Notwendigkeit bei der ersten Indikation höher liegt.

5.2.3.2 Versorgungslage

Es gibt nur ein Produkt mit Varizella-Zoster-Immunglobulin (ATC J06BB03).

5.2.3.3 Generische Substitution

Es gibt keine generische Substitution.

5.2.3.4 Therapeutische Substitution

Als Therapiealternative sind je nach Patientengruppe Virostatika oder bei Kontraindikationen für Virostatika (z.B. Schwangere) im Notfall unspezifische IG möglich.

5.2.3.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette des Herstellers durchgeführt. Die Untersuchung ergab für Varizella-Zoster-Immunglobulin ein hohes Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

5.2.3.6 Risikoanalyse (Varizellen Prophylaxe nach Exposition)

Die Risikoanalyse ergibt ein hohes Versorgungsrisiko bei einem mittleren medizinischen Bedarf.

5.2.4 ATC Code J06BB04 Hepatitis-B-Immunglobulin

5.2.4.1 Verwendung und Verbraucher

Hepatitis B ist eine infektiöse Leberentzündung, die durch das Hepatitis-B-Virus ausgelöst wird. Der klinische Verlauf ist sehr unterschiedlich. Bei zirka einem Drittel der Patienten verläuft die Krankheit ohne Symptome. Meist heilt eine akute Hepatitis B spontan vollständig aus. Bei 5 bis 10% der Personen, die sich als Erwachsene angesteckt haben, und bei 90% der Säuglinge, die während der Geburt infiziert wurden, entwickelt sich jedoch eine chronische Hepatitis B. Diese kann zu einer Leberzirrhose oder zu Leberkrebs führen. Hepatitis B kommt weltweit vor, vor allem jedoch in Ländern Asiens, dem Mittleren Osten, Afrika sowie in Teilen Amerikas. In der Schweiz werden etwa 40 neue Fälle pro Jahr gemeldet.²³

¹⁶ www.infovac.ch Zugriff online am 3.4.2019

¹⁷ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/34_18.pdf?__blob=publicationFile Zugriff online am 3.4.2019

¹⁸ http://www.sohf.ch/Themes/RORV/SOHF_VZV_D.pdf Zugriff online am 3.4.2019

¹⁹ <https://www.guidelines.ch/page/1878/varizellen-in-der-schwangerschaft> Zugriff online am 3.4.2019

²⁰ www.compendium.ch Zugriff online am 3.4.2019

²¹ <https://www.toppharm.ch/krankheitsbild/guertelrose> Zugriff online am 3.4.2019

²² BAG-Bulletin 47 vom 20. November 2017

²³ <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/hepatitis-b.html> Zugriff online 3.4.2019

In der Schweiz leben etwa 40'000 Menschen mit Hepatitis B.²⁴ Zur Vorbeugung wird für verschiedene Gruppen eine Impfung empfohlen.²⁵

Die **postexpositionelle Prophylaxe** erfolgt mit Hepatitis-B-Immunglobulinen in Kombination mit der Hepatitisimpfung. Für Neugeborene HBsAg positiver Mütter müssen die Hepatitis-B- Immunglobuline und der Impfstoff gegen Hepatitis B gleichzeitig innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt verabreicht werden. Ist der Serostatus der Mutter nicht bekannt und kann innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Geburt kein Testergebnis beschafft werden, ist unverzüglich mit der Impfung zu beginnen.

Stellt sich die Mutter nach Beginn der Impfung als HBsAg-positiv heraus, werden die HBIG in den ersten 7 Tagen nach der Geburt baldigst nachgeholt. Die HBsAg-Prävalenz bei Schwangeren wurde 1990–1991 in der Schweiz auf 0,77% geschätzt und ergab in der letzten umfassenden Studie von 2005–2006 aus 4 Kliniken eine Prävalenz von 0,73%.²⁶ Unter Berücksichtigung der jährlichen Geburtenzahl in der Schweiz besteht pro Jahr bei 400 bis 500 gebärenden Frauen die Möglichkeit einer Infektion des Neugeborenen. In Kenntnis der Wahrscheinlichkeit, mit der eine infizierte Mutter das Virus auf ihr Neugeborenes überträgt, kann abgeschätzt werden, dass sich ohne prophylaktische Behandlung jährlich rund 100 Kinder bei der Geburt mit dem HB-Virus infizieren würden, wobei mehr als die Hälfte von ihnen anschliessend chronisch infiziert blieben (Träger).²⁷

Nach perkutaner Exposition oder Schleimhautkontakt, wenn der Index-Patient HBsAg positiv oder sein Serostatus unbekannt ist und die betroffene Person ohne oder mit unvollständiger Impfung ist, werden eine Impfung und Hepatitis-B-Immunglobuline empfohlen. Dies gilt ebenfalls für Non- und Hyporesponder und wenn die Immunantwort nicht bekannt ist bzw. nicht bestimmt werden kann und die Anti-HBs-Konzentration < 10IE/l ist.²⁸ Für seropositive Patienten, die ein Transplantat bekommen, gilt dies ebenso.

Die Fertigspritze (Zutectra® s.c.) ist nur für Erwachsene zugelassen. Vor Beginn der subkutanen Behandlung mit Zutectra® sind die ausreichenden Anti-HBs-Serumspiegel mit einem geeigneten intravenösen Hepatitis-B- Immunglobulin auf ein Niveau von 400 I.E./l oder mehr zu stabilisieren.²⁹ Zutectra® besitzt als einziges Produkt die Indikation «Prophylaxe einer Hepatitis-B-Virus-Reinfektion nach Lebertransplantationen». Hepatect® kann als einziges Produkt i.v. verwendet werden, Hepatitis B- Immunglobulin Behring® wird i.m. verabreicht.

Die Hepatect® Infusionslösung ist vor und direkt nach einer Transplantation anwendbar, Zutectra® erst nach einer Woche und einem vorher iv aufgebauten Spiegel anwendbar. Zutectra® im Gegenzug ist das einzige Produkt, welches vom Patienten oder geschulten Personen selber angewendet werden kann.

5.2.4.2 Versorgungslage

Es sind die Hersteller Biotest und CSL Behring mit drei Produkten (Hepatect®, Hepatitis B Immunglobulin Behring®, Zutectra®) im Markt vertreten. Wobei ein Produkt einen sehr grossen Marktanteil hat und die beiden anderen Produkten nur kleine Anteile ausmachen.

5.2.4.3 Generische Substitution

Es gibt keine generische Substitution.

5.2.4.4 Therapeutische Substitution

Eine therapeutische Substitution durch die anderen Produkte ist bei Hepatitis B-Immunglobulin Behring® (i.m.) teilweise möglich. Hepatect® Infusionslösung und Zutectra® können wegen speziellen Indikationen nicht generell substituiert werden.

5.2.4.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen Hersteller durchgeführt. Die Untersuchung ergab in zwei Fällen ein hohes und in einem Fall ein mittleres Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

²⁴ <https://www.hepatitis-schweiz.ch/de/hepatitis-b> Zugriff online am 3.4.2019

²⁵ <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/hepatitis-b.html> Zugriff online 3.4.2019

²⁶ <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/empfehlungen-spezifische-erregers-krankheiten/hepatitis-b-empfehlungen.pdf.download.pdf/hepatitis-b-empfehlungen-de.pdf> Zugriff online am 3.4.2019

²⁷ <https://docplayer.org/21002254-Empfehlungen-zur-hepatitis-b-impfung.html> Zugriff online am 3.4.2018

²⁸ Bundesamt für Gesundheit (BAG), Schweizerische Kommission für Impffragen (SKIF), Schweizerische Expertengruppe für virale Hepatitis (SEVHEP). Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung. Richtlinien und Empfehlungen (ehemals Supplementum II). Bern: Bundesamt für Gesundheit, 1997

²⁹ www.compendium.ch Zugriff online am 3.4.2019

5.2.4.6 Risikoanalyse

Die Risikoanalyse ergibt in zwei Fällen ein hohes und in einem Fall ein mittleres Versorgungsrisiko. Der medizinische Bedarf wird mittel bis hoch eingeschätzt.

5.2.5 ATC Code J06BB5 Tollwut-Immunglobulin

5.2.5.1 Verwendung und Verbraucher

Tollwut ist eine durch Lähmung des Atemzentrums praktisch immer tödlich verlaufende Krankheit. Verursacher sind Tollwutviren. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch Biss- und Kratzverletzungen erkrankter Tiere, oder wenn deren Speichel auf menschliche Schleimhäute gelangt. Tollwut kommt nahezu weltweit vor. Lediglich einige Länder Nordeuropas, Australien, Neuseeland und Japan sind tollwutfrei. In der Schweiz ist Tollwut bei Füchsen ausgerottet. Sie kann aber selten noch bei Fledermäusen oder bei illegal importierten Tieren (vor allem Hunden) auftreten. Die letzten Fälle bei einheimischen Tieren - mit Ausnahme der Fledermäuse - wurden 1996 beobachtet. Die Schweiz gilt seit 1999 offiziell als frei von terrestrischer Tollwut. In Westeuropa kam es in den letzten Jahren zu mehreren Todesfällen bei Menschen, die sich bei Reisen in Risikogebieten (Asien, Afrika) angesteckt hatten.³⁰ Zur postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe für ungeimpfte und teilgeimpfte (<3 Dosen) Personen wird neben der Wundversorgung die Gabe von Tollwut-Immunglobulin und eine aktive Impfung empfohlen.³¹ In der Schweiz wurden 2018 vom Schweizerischen Tollwutzentrum als Indikation für die Tollwutserologie 615 Mal die Kontrolle einer Postexpositionsprophylaxe (PEP) beim Menschen erfasst.³² Diese Zahl wird als Grundlage für die Anzahl betroffene Patienten in der Schweiz genommen.

5.2.5.2 Versorgungslage

Es gibt nur ein Produkt mit Tollwut-Immunglobulin (ATC J06BB05).

5.2.5.3 Generische Substitution

Es gibt keine generische Substitution.

5.2.5.4 Therapeutische Substitution

Eine therapeutische Alternative existiert nicht.

5.2.5.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette des Herstellers durchgeführt. Die Untersuchung ergab für Tollwut-Immunglobulin ein hohes Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

5.2.5.6 Risikoanalyse

Die Risikoanalyse ergibt ein hohes Versorgungsrisiko und einen hohen medizinischen Bedarf.

5.2.6 ATC Code J06BB09 Cytomegalie-Immunglobulin

5.2.6.1 Verwendung und Verbraucher

Cytomegalie-Immunglobulin ist indiziert zur Prophylaxe klinischer Manifestationen einer Cytomegalie-Virus-Infektion bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie, insbesondere Transplant-Empfänger.³³ Die Behandlung wird nur in speziellen Patientensituationen gemacht und ist nicht Teil der therapeutischen Standardtherapien.

Der Cytomegalie-Virus (CMV) gehört zu den humanen Herpesviren. Das CMV ist weltweit verbreitet und gilt als häufigster viraler Erreger einer kongenitalen Infektion. Die Untersuchung von 24'260 Blutspendern in Giessen von 1992 – 2002 ergab eine Seroprävalenz von 46%. Das Virus wird durch Körperflüssigkeiten, Blutprodukte und Organtransplantationen übertragen. Bei immunkompetenten Perso-

³⁰ <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/tollwut.html> Zugriff online am 3.4.2019

³¹ <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/empfehlungen-spezifische-erreger-krankheiten/tollwut/tollwut-anpassung-schema-postexpositionelle-tollwutprophylaxe-aktualisierung.pdf.download.pdf/tollwutprophylaxe-bu-06-12-d1-2.pdf> Zugriff online am 3.4.2019

³² http://www.ivi.unibe.ch/unibe/portal/fak_vetmedizin/b_dept_infidipath/inst_ivv/content/e236965/e237249/files763644/Ja18TWBKWebA_ger.pdf Zugriff online am 3.4.2019

³³ www.compendium.ch Zugriff online am 3.4.2019

nen verläuft eine CMV-Infektion in den meisten Fällen asymptomatisch oder mit unspezifischen Symptomen (wie grippeartigen respiratorischen Symptomen, Abgeschlagenheit, Fieber, Husten). Frauen, die sich während der Schwangerschaft mit CMV infizieren, weisen mehrheitlich (ca. 75%) keine Symptome auf. Bei Neugeborenen oder Personen mit angeborenem oder erworbenem Immundefekt sowie unter immunsuppressiver Therapie kann die Infektion Komplikationen hervorrufen und zahlreiche Organsysteme schädigen. Hierzu zählen insbesondere die Lunge mit der Gefahr der Entstehung einer Pneumonie, die Leber, der Darm und das Auge, bei welchem es zu einem Befall der Netzhaut (Retinitis) mit Erblindung kommen kann. CMV-Infektionen sind in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet und mit dem Risiko einer intermittierenden Virausscheidung verbunden. Im Vordergrund stehen (allgemein) präventive Massnahmen (konsequente, sorgfältige Händehygiene, unterlassen von Küssen auf den Mund, Geschirr, Besteck wie auch Zahnbürsten, Handtücher und Waschlappen nicht gemeinsam benutzen) zum Schutz besonders gefährdeter Personengruppen. Zu diesen zählen seronegative Schwangere und Immunsupprimierte.³⁴ In der Schweiz leben 20'000 HIV Patienten³⁵ und ca. 4'000 – 5'000 Menschen mit einer Organtransplantation.³⁶

Die Gabe von Cytomegalie-Immunglobulin bei Schwangeren mit Primärinfektionen wird derzeit in klinischen Studien evaluiert. Die KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) empfiehlt bei allen Nierentransplantatempfängern (mit Ausnahme bei CMV-Seronegativität des Spenders und Empfängers) eine orale Chemoprophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir für mindestens drei Monate nach einer Transplantation und für sechs Wochen nach Behandlung mit einem T-Zell-depletierenden Antikörper.³⁴

5.2.6.2 Versorgungslage

Es gibt nur ein Produkt mit Cytomegalie-Immunglobulin (ATC J06BB09).

5.2.6.3 Generische Substitution

Es gibt keine generische Substitution.

5.2.6.4 Therapeutische Substitution

Als therapeutische Alternative stehen Virostatika zur Verfügung.

5.2.6.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette des Herstellers durchgeführt. Die Untersuchung ergab für Cytomegalie-Immunglobulin ein mittleres Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

5.2.6.6 Risikoanalyse

Die Risikoanalyse ergibt ein mittleres Versorgungsrisiko bei einem tiefen medizinischen Bedarf.

5.2.7 ATC Code J06BB16 Palivizumab

5.2.7.1 Verwendung und Verbraucher

Bei Palivizumab handelt es sich nicht um ein Immunglobulin, sondern um einen monoklonalen Antikörper (Anti-RSV-Virus) mit virostatischen Eigenschaften. Indiziert ist es zur Prophylaxe schwerwiegender RSV-bedingter Erkrankungen der unteren Luftwege, welche eine Hospitalisierung erfordern würden bei

- frühgeborenen Kindern (35. Schwangerschaftswoche oder weniger), die zum Zeitpunkt des Beginns der RSV-Saison höchstens 6 Monate alt sind,
- Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD), die höchstens 2 Jahre alt sind und die innerhalb der letzten 6 Monate wegen BPD behandelt werden mussten sowie
- Kindern mit hämodynamisch signifikanter angeborener Herzerkrankung.³⁷

Das Respiratorische-Synzytial-Virus (RSV) ist verantwortlich für die meisten Fälle von akuter Bronchitis bei Säuglingen und kleinen Kindern. Das Virus verursacht jährliche Epidemien im Herbst und Winter. In der Schweiz tritt im Rhythmus von zwei Jahren jeweils eine stärkere Epidemie auf. Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt durch Tröpfcheninfektion bei engem Kontakt, wobei Bindehaut und Nasenschleimhaut die Eintrittspforten bilden. Eine Übertragung ist auch durch verunreinigte Gegenstände und Oberflächen (auch Hände) möglich. Die Symptome sind Schnupfen, starker Husten, Fieber und häufig

³⁴ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Zytomegalievirus.html Zugriff online am 3.4.2019

³⁵ <https://www.aids.ch/de/fragen/hiv-aids/zahlen.php> Zugriff online am 3.4.2019

³⁶ Gemäss Auskunft von Swisstransplant

³⁷ www.compendium.ch Zugriff online am 3.4.2019

auch eine Bindehautentzündung. Oft kommt es als Zusatzinfektion zu einer bakteriellen Mittelohrentzündung. Die häufigsten Komplikationen sind Lungenentzündungen, die bei bis zu 40 % der hospitalisierten Fälle auftreten, insbesondere bei Säuglingen und Kindern unter zwei Jahren. RSV ist weltweit verbreitet. Die RSV-Infektion ist die bei weitem häufigste untere Atemwegsinfektion bei Säuglingen und führt bei 1 bis 2 % der Kleinkinder zur Spitaleinweisung infolge Atemnot sowie ungenügender Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme. In der Schweiz entspricht dies jährlich rund 1'000 Spitaleinweisungen. Eine Impfung gibt es nicht und die Therapie erfolgt symptomatisch (ausreichende Flüssigkeitszufuhr zur Sekretmobilisation und Freihalten des Nasopharynx mit NaCl-Nasenspülungen oder –tropfen sowie der Gabe von Sauerstoff). Eine RSV-Infektion hinterlässt keine bleibende Immunität und darum kann der Virus Personen jeden Alters erfolgreich erneut anstecken. Einziger Schutz ist deshalb, Säuglinge und Kleinkinder von hustenden und fiebernden Personen fern zu halten und regelmässige Händedesinfektion.³⁸

Anhand der derzeit verfügbaren Daten lässt sich die Wirksamkeit von Palivizumab (Synagis®) auf die Mortalität oder die Intubationsrate von Frühgeborenen, die dem Respiratorischen Synzytialvirus (RSV) ausgesetzt sind, nicht belegen. Da das Präparat zudem sehr hohe Kosten verursacht, wird die Prophylaxe mit Palivizumab bei Frühgeborenen (2017: 6'117) in der Schweiz nicht routinemässig empfohlen. Allerdings kann die Verabreichung in Betracht gezogen werden, um bei Säuglingen unter zwölf Monaten mit sauerstoffabhängiger bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) zu Hause oder mit einer mittelschweren bis schweren BPD beim Spitalaustritt das Hospitalisationsrisiko (um rund 40%) zu verringern.³⁹ Die Immunisierung schützt für einige Wochen und muss deshalb während der RSV-Saison monatlich wiederholt werden.

5.2.7.2 Versorgungslage

Es gibt nur ein Produkt mit dem monoklonalen Antikörper (Anti-RS-Virus) Palivizumab (ATC J06BB16).

5.2.7.3 Generische Substitution

Es gibt keine generische Substitution.

5.2.7.4 Therapeutische Substitution

Es gibt keine therapeutische Alternative zur Prophylaxe.

5.2.7.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette des Herstellers durchgeführt. Die Untersuchung ergab für den monoklonalen Antikörper (Anti-RS-Virus) Palivizumab ein mittleres Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

5.2.7.6 Risikoanalyse

Die Risikoanalyse ergibt ein mittleres Versorgungsrisiko und einen mittleren medizinischen Bedarf.

5.2.8 ATC Code J06BB21 Bezlotoxumab

5.2.8.1 Verwendung und Verbraucher

Bezlotoxumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der gegen das Toxin B (Zytotoxin) von *Clostridium difficile* (CDI) gerichtet ist und es neutralisiert. Er ist indiziert zur Prävention eines Rezidivs einer CDI bei Patienten ab 18 Jahren, die eine Antibiotikatherapie gegen eine CDI erhalten und ein hohes Rezidivrisiko einer CDI aufweisen. Die Indikationsstellung und die Therapie mit Zinplava® sollten im Spital unter Anleitung eines Spezialisten, wie z.B. eines Infektiologen, erfolgen.⁴⁰ Es wirkt selbst nicht antibakteriell. Das Medikament darf nur zusammen mit intestinalen Antibiotika eingesetzt werden.

Clostridium difficile ist ein grampositives, sporenbildendes Stäbchenbakterium. Das Bakterium kann ubiquitär in der Umwelt (z.B. Boden, Oberflächenwasser) sowie im Darmtrakt von Tier und Mensch nachgewiesen werden.⁴¹ Es ist einer der häufigsten Krankenhauskeime. *Clostridium difficile* ist problematisch, weil seine Sporen gegen Standardhygienemassnahmen resistent sind und in Patienten und der Umwelt wochen- bis monatelang überleben können. Die Einhaltung hoher Hygienestandards ist

³⁸ <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/rsv.html> Zugriff online am 3.4.2019

³⁹ <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/empfehlungen-risikogruppen-risikosituationen/impfung-fruehgeborene.pdf.download.pdf/bag-impfung-fruehgeborene.pdf> Zugriff online am 3.4.2019

⁴⁰ www.compendium.ch Zugriff online am 3.4.2019

⁴¹ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html Zugriff online am 3.4.2019

deshalb essenziell.⁴² Eine Clostridium difficile-Infektion (CDI) verursacht akute Diarrhoe und Kolitis. Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung dieser Infektion ist eine vorangegangene Antibiotika-Exposition. Die Antibiotika verändern die Zusammensetzung der normalen intestinalen Darmflora und verschaffen somit dem Bakterium – das gegenüber einer grossen Anzahl Antibiotika resistent ist – einen Überlebensvorteil. C. difficile-Infektionen sind mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert und gehen mit einem breiten Spektrum klinischer Symptome – von milder Diarrhoe bis hin zu schwerer toxischer Kolitis – einher. Die gängigen Therapien sind mit Rezidivraten von bis zu 20% noch nicht ideal.⁴³ Die Inzidenz der CDI beträgt in Deutschland 5 bis 20 Fälle pro 100'000 Einwohner. In den vergangenen Jahren wurde eine stetige Zunahme schwerer, meldepflichtiger CDI beobachtet.⁴⁴ Die Letalitätsrate liegt bei 2 Prozent und steigt bei massiver Darmwandentzündung auf bis zu 30 Prozent an.⁴⁵

5.2.8.2 Versorgungslage

Es gibt nur ein Produkt mit dem humanen monoklonalen Antikörper Bezlotoxumab (ATC J06BB21).

5.2.8.3 Generische Substitution

Es gibt keine generische Substitution.

5.2.8.4 Therapeutische Substitution

Zur Therapie werden Vancomycin und Fidaxomicin eingesetzt.

5.2.8.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette des Herstellers durchgeführt. Die Untersuchung ergab für den humanen monoklonalen Antikörper Bezlotoxumab ein tiefes Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

5.2.8.6 Risikoanalyse

Die Risikoanalyse ergibt ein tiefes Versorgungsrisiko bei einem mittleren medizinischen Bedarf.

6 Diskussion/Schlussfolgerungen

6.1 Humane Immunglobuline, unspezifisch, s.c. (J06BA01) und Humane Immunglobuline, unspezifisch, i.v. (J06BA02)

Die Risikoanalyse ergibt einen mittleren Medical Need und ein mehrheitlich mittleres Versorgungsrisiko. Für beide Firmen mit dem je grössten Marktanteil i.v. bzw. s.c. zeigt sich ein mittleres Versorgungsrisiko. Die für heutige Verhältnisse immer noch recht grossen Lager widerspiegeln den komplexen Produktionsprozess und die Wichtigkeit der Produkte. Für die letzten drei Jahre sind auf freiwilliger Basis oder von Spitälern keine Versorgungsstörungen gemeldet worden. Dies zeigt den direkten Bezug der Lagerreichweite zur Versorgungssicherheit. Gemäss Informationen der befragten Firmen und deren Planung für die nächsten Jahre ist zukünftig mit einer Zunahme von Versorgungsproblemen zu rechnen. Schon heute könne nur ca. 80% der globalen Nachfrage⁴⁶ gedeckt werden und die internationalen Allokationen für die Länder erfolgen anhand der Preissituation der einzelnen Märkte. Zusätzliche Lager würden von den Firmen begrüsst. Die zunehmende Verknappung der Produkte ist einerseits durch eine erhöhte Nachfrage⁴⁷ infolge Alterszunahme der Bevölkerung, einer Ausweitung der Indikationen und andererseits durch eine stagnierende Mengenentwicklung beim Rohstoff Blut und dem verzögerten Ausbau der Herstellkapazitäten bedingt. Die stetige Sensibilisierung der nicht immunologischen Fachärzte wie Neurologen, Onkologen, Infektiologen, Nephrologen, Hämatologen, Transplantations- und Verbrennungsmediziner führt zum schnelleren Griff nach Immunglobulinen anstelle von antibiotischen Therapien.⁴⁸ Dazu kommen immer neue Indikationen wie zum Beispiel die multifokale motorische Neuropathie (MMN). Aus diesen Gründen empfiehlt der Fachbereich Heilmittel eine vorsorgliche **Lagerpflicht**.

⁴² <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-162016/therapie-mit-pausen/> Zugriff online am 3.4.2019

⁴³ SWISS MEDICAL FORUM – SCHWEIZERISCHES MEDIZIN-FORUM 2016;16(10):236–240

⁴⁴ <https://www.aerzteblatt.de/archiv/162935/Clostridium-difficile-Infektion> Zugriff online am 3.4.2019

⁴⁵ <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-162016/therapie-mit-pausen/> Zugriff online am 3.4.2019

⁴⁶ Gespräche mit verschiedenen Firmen, die unspezifische Immunglobuline herstellen

⁴⁷ Daten Apotheke HUG Rezepte 2016 und 2017, Rückmeldung der Gesellschaft für Allergologie und Immunologie und zweier Herstellerfirmen

⁴⁸ Gespräch mit einem Vertreter der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie

6.2 Spezifische Immunglobuline (J06BB)

6.2.1 Anti-D-Immunglobuline (J06BB01)

Die Risikoanalyse ergibt sowohl einen hohen Medical Need wie auch ein hohes Versorgungsrisiko. Es gibt ein einziges Produkt. Aufgrund der Wichtigkeit für Ungeborene von Rh-negativen Schwangeren und für Rh-positive Kinder Rh-negativer Mütter bei der Geburt sowie bei der Gabe von Blut (von Rh-positiven oder gepoolten Spenden) und nach Fehltransfusionen mit Rh-positivem Blut bei einer Rh-negativen Person empfiehlt der Fachbereich Heilmittel eine **Lagerpflicht**.

6.2.2 Tetanus-Immunglobulin (J06BB02)

Die Risikoanalyse ergibt sowohl einen hohen Medical Need wie auch ein hohes Versorgungsrisiko. Es gibt ein einziges Produkt, das zur Prophylaxe und Therapie lebensnotwendig ist. Aus diesen Gründen empfiehlt der Fachbereich Heilmittel eine **Lagerpflicht**.

6.2.3 Varizella/Zoster-Immunglobulin (J06BB03)

Die Risikoanalyse ergibt einen mittleren Medical Need und ein hohes Versorgungsrisiko. Es gibt ein einziges Produkt. Dieses ist für die postexpositionelle Prophylaxe von verschiedenen Patientengruppen indiziert. Aus diesen Gründen empfiehlt der Fachbereich Heilmittel die **Meldepflicht**.

6.2.4 Hepatitis-B-Immunglobulin (J06BB04)

Die Risikoanalyse ergibt einen hohen Medical Need und ein hohes Versorgungsrisiko bei zwei der drei Produkte. Das unterschiedliche Resultat des Medical needs kann darauf zurückgeführt werden, dass die Fertigspritze (einzig bei Erwachsenen zugelassen) und das i.v. Produkt wegen speziellen Indikationen nicht generell therapeutisch substituiert werden können, wohingegen diese Möglichkeit beim i.m. Produkt besteht. Bisher sind die Produkte dieses ATC-Codes der Meldepflicht unterstellt gewesen. Aus obengenannten Gründen empfiehlt der Fachbereich Heilmittel neu eine **Lagerpflicht**.

6.2.5 Tollwut-Immunglobulin (J06BB05)

Die Risikoanalyse ergibt sowohl einen hohen Medical Need wie auch ein hohes Versorgungsrisiko. Es gibt ein einziges Produkt. Dieses ist für die postexpositionelle Prophylaxe für ungeimpfte bzw. teilgeimpfte Personen überlebensnotwendig. Aus diesen Gründen empfiehlt der Fachbereich Heilmittel eine **Lagerpflicht**.

6.2.6 Cytomegalie-Immunglobulin (J06BB09)

Die Risikoanalyse ergibt einen tiefen Medical Need und ein mittleres Versorgungsrisiko. Es gibt ein einziges Produkt. Dieses ist für die Prophylaxe von verschiedenen Patientengruppen indiziert und nicht Teil der therapeutischen Standardtherapie. Aus diesen Gründen sieht der Fachbereich Heilmittel zur Zeit **keinen Handlungsbedarf**.

6.2.7 Palivizumab (J06BB16)

Die Risikoanalyse ergibt einen mittleren Medical Need und ein mittleres Versorgungsrisiko. Es gibt ein einziges Produkt. Dieses ist für die Prophylaxe von verschiedenen Patientengruppen indiziert und nicht Teil der therapeutischen Standardtherapie. Aus diesen Gründen sieht der Fachbereich Heilmittel zur Zeit **keinen Handlungsbedarf**.

6.2.8 Bezlotoxumab (J06BB21)

Die Risikoanalyse ergibt einen mittleren Medical Need und ein tiefes Versorgungsrisiko. Es gibt ein einziges Produkt. Dieses ist für die Prophylaxe einer Patientengruppe indiziert und nicht Teil der therapeutischen Standardtherapie. Aus diesen Gründen sieht der Fachbereich Heilmittel zur Zeit **keinen Handlungsbedarf**.

ANHANG

Anhang 1: Primäre Antikörpermangelkrankungen (IUIS Update 2011)

Primäre Antikörpermangelkrankungen (IUIS Update, 2011) [1]			Tabelle 1
Erkrankung	Serumimmunglobuline	Klinisches Bild	
Schwere Reduktion aller Serumimmunglobulin-Isotypen mit stark verminderten oder fehlenden B-Zellen	Agammaglobulinämie/alle Isotypen vermindert	Schwere bakterielle Infektionen	
Schwere Reduktion von mindestens zwei Immunglobulin-Isotypen mit normaler oder verminderter B-Zell-Anzahl	Hypogammaglobulinämie/IgA und IgG vermindert, evtl. IgM vermindert	Bakterielle Infektionen, auto-immune, granulomatöse, lymphoproliferative Erkrankungen	
Reduktion von Serum IgG und IgA mit normalen oder erhöhten IgM und normaler B-Zell-Anzahl	IgA und IgG vermindert, IgM erhöht (Hyper-IgM)	Opportunistische Infektionen, Neutropenie, Autoimmunerkrankungen	
Isotypen- oder Leichtketten-defekt mit normaler B-Zell-Anzahl	IgG-Subklassenmangel oder selektiver IgA-Mangel	Asymptomatisch oder rezidierende bakterielle Infektionen	
Spezifischer Antikörpermangel mit normaler IgG- und B-Zell-Anzahl	Normal	Unfähigkeit, spezifische Antikörper zu bilden (nach Impfung)	
Transiente Hypogammaglobulinämie des Kindesalters	IgA und IgG vermindert	Asymptomatisch	

Tab. 13: Primäre Antikörpermangelkrankungen (IUIS Update 2011)⁴⁹

⁴⁹ Krudewig, J., Dücker, G. & Niehues, T. pädiatr. hautnah (2014) 26(Suppl 1): 62.

Anhang 2: Im Handel befindliche Produkte (Stand April 2019)

Zum Zeitpunkt der Analyse umfasst der ATC-Code J06B 19 Produkte, welche im Handel sind.