

Becaplermin

(z. B. Regranex®)

Beschluss vom: 10.04.2000

In Kraft getreten am: 26.07.2000

BAnz. 2000, S. 14 469/ 14 470

Indikation

Becaplermin ist zugelassen, in Verbindung mit einer "guten Wundbehandlung" die Granulation und dadurch Heilung von tiefen, neuropathischen, chronischen, diabetischen Ulcera bis zu maximal 5 cm² zu fördern. Es sollte immer mit "guter Wundbehandlung" mit initialem Debridement (um alle nekrotischen und/oder infizierten Gewebe zu entfernen), falls notwendig weiterem Debridement im Behandlungsverlauf und druckentlastenden Maßnahmen angewandt werden. Vor der Anwendung von Becaplermin sollten Wundinfektionen ausgeschlossen oder adäquat antibiotisch behandelt werden. Ebenso sollten radiologisch eine Osteomyelitis und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit mittels Prüfung der Fußpulse oder anderer Untersuchungen ausgeschlossen oder, wenn vorhanden, behandelt werden.

Becaplermin wird in ein nicht-steriles, konserviertes Gel mit der Trägersubstanz Carmellose-Natrium eingebettet. Ein Gramm enthält 100 µg Wirkstoff. Becaplermin wird einmal täglich in einer durchgehenden dünnen Schicht auf die ulcerierte Fläche aufgetragen und mit einer mit Kochsalzlösung getränkten Auflage abgedeckt im Sinne einer feuchten Wundbehandlung.

Wirkungen

Becaplermin ist ein rekombinanter humaner, homodimerer thrombozytärer Wachstumsfaktor (rhPDGF-BB - Platelet-derived growth factor), der durch die Insertion des Gens für die B-Kette des humanen thrombozytären Wachstumsfaktors in den Hefepilz *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt wird. Der biologische Angriffspunkt entspricht der von endogenem PDGF; dazu gehört die Förderung der Zellrekrutierung (Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen) und die Proliferation von Zellen, die an der Wundreparatur beteiligt sind.

Wirksamkeit

Zum Programm der Wirksamkeitsprüfung von Becaplermin gehörten vier kontrollierte, randomisierte Studien mit insgesamt 922 erwachsenen Patienten mit diabetischen, neuropathischen Ulcera an den unteren Extremitäten. 93% der Patienten litten unter Fußulcera, 7% der Ulcera waren im Bereich der Knöchel beziehungsweise der Beine lokalisiert. Die Ulcera bestanden wenigstens acht Wochen und erstreckten sich mindestens bis auf die Subkutis (Stadium III - IV gemäß der International Association of Enterostomal). Eine Ischämie wurde durch eine transkutane Sauerstoffmessung (T_{cp}O₂ > 30 mmHg) ausgeschlossen ebenso wie Infektionen der Wunde bzw. Osteomyelitiden. Patienten mit malignen oder anderen wie diabetischen Erkrankungen wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten, die Strahlentherapie, Kortikosteroide, Immunsuppressiva oder Chemotherapeutika erhielten. Basis war eine "gute Wundbehandlung" mit initialem Debridement und, falls notwendig, weiteren im Behandlungsverlauf sowie eine Druckentlastung. Die maximal 20-wöchige Behandlung umfaßte die Applikation von Becaplermin einmal täglich und die feuchte Wundbehandlung zweimal täglich. Primärer Endpunkt der Studien war die komplette Abheilung.

Eine "Meta-Analyse" der europäischen Zulassungsbehörde EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) kommt zu dem Schluß, daß eine moderate

dosisabhängige Überlegenheit von Becaplermin gegenüber der alleinigen Trägersubstanz besteht, die Konzentration von 100 µg/g heilt lediglich 10% mehr Wunden nach 20 Wochen als die Trägersubstanz allein. Becaplermin erscheint wirksamer bei kleineren Wunden als bei größeren. Die Analyse zeigt, daß die Dauer des Ulcus eine negative Korrelation zur Heilung aufweist (länger bestehende Ulcera neigen zu einer geringeren Heilung).

Studie 90-22120-F, eine multizentrische, doppelblind Placebo-kontrollierte Studie mit 118 Patienten, die 30 µg Becaplermin, eine Konzentration, die nicht zugelassen ist (i.e. 100 µg), erhielten. Eine komplette Heilung erreichten 47,5% unter Becaplermin + "guter Wundbehandlung" und 24,6% unter Placebo + "guter Wundbehandlung".

Studie 92-22120-K, eine multizentrische, doppelblind Placebo-kontrollierte Studie mit 382 Patienten, die 1 : 1 : 1 (Becaplermin 100 µg + "gute Wundbehandlung" versus Becaplermin 30 µg + "gute Wundbehandlung" versus Placebo + "gute Wundbehandlung") randomisiert wurden. Eine komplette Heilung erreichten 49,6% versus 36,4% versus 34,6%. Nur die zugelassene Dosis von Becaplermin erwies sich als signifikant wirksamer gegenüber Placebo.

Studie PDGF-DBFT-001, eine multizentrische kontrollierte Studie mit 172 Patienten, die die Sicherheit und den Einfluß der Trägersubstanz auf die Wundheilung evaluierte. Die Patienten wurden 1 : 2 : 2 (Becaplermin 100 µg + "gute Wundbehandlung" versus "gute Wundbehandlung" versus Trägersubstanz + "gute Wundbehandlung") randomisiert. Eine komplette Heilung erreichten 44,1% unter Becaplermin versus 22,1% versus 35,7%. In dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der geheilten Patienten unter Becaplermin gegenüber der Behandlung mit der Trägersubstanz oder einer "guten Wundbehandlung".

Studie PDGF-DBFT-002, eine multizentrische, Untersucher-verblindete, kontrollierte Studie mit 250 Patienten. Eine komplette Heilung erreichten unter Becaplermin 100 µg + "guter Wundbehandlung" 35,9% verglichen mit 32% unter alleiniger "guter Wundbehandlung". Die Differenz war statistisch nicht signifikant.

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Insgesamt war die Anzahl und Qualität der Nebenwirkungen vergleichbar mit denen in den Kontrollgruppen. Die häufigsten sind Infektionen, Hautulcerationen, Hautrötungen und Schmerzen.

Okklusivverbände sollten mit Becaplermin nicht angewendet werden.

Becaplermin ist kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels und bei bekannter Neoplasie an oder in der Nähe der Applikationsstelle. Ebenso ist Vorsicht geboten bei Patienten mit bekannten malignen Erkrankungen. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht belegt. Das Medikament sollte nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Becaplermin ist nur zweckmäßig, wenn die Therapie diabetischer, neuropathischer Ulcera mit intensiver adäquater Wundbehandlung einschließlich ständiger Druckentlastung erfolglos geblieben ist. Die Therapie mit Becaplermin sollte durch einen Arzt (Facharzt oder Allgemeinmediziner) mit Erfahrung in der Behandlung diabetischer Wunden begonnen und überwacht werden. Sie ist nur in Kombination mit einer "guten Wundbehandlung" und unter Ausschluß einer Ischämie, Hautinfektion, Osteomyelitis, von bösartigen Tumoren und einer anderen als neuropathischen Genese angezeigt (nicht z.B. bei venösen oder arteriellen Ulcera, Dekubitalulcera, Strahlenulcera).

Wenn nach den ersten zehn Wochen einer ununterbrochenen Therapie mit Becaplermin kein bedeutsamer Heilungsfortschritt ersichtlich ist, sollte die Behandlung überprüft werden und bekannte, die Heilung beeinträchtigende Faktoren (wie Osteomyelitis, Ischämie, Infektion) sollten nochmals bewertet werden. Nur wenn bei den regelmäßig wiederkehrenden

Kontrolluntersuchungen ein Heilungsfortschritt gesehen wird, sollte die Therapie bis zu einer Höchstdauer von 20 Wochen fortgesetzt werden. Becaplermin ist nicht für die Daueranwendung vorgesehen.

Zu empfehlen ist, daß die applizierte Menge überwacht wird [je cm^2 wird 0,25 cm Gel benötigt (Länge x Breite : 4), das Gewicht beträgt 0,25 g pro cm Länge].

Kosten

15,0 Gramm Regranex[®] kosten 500,44 Euro.