

Aut-idem Regelung und „Critical-Dose“-Pharmaka nicht vereinbar



von Prof. Dr. med. Karl-Uwe Petersen, Aachen

„Der Wirkstoff ist entscheidend, nicht der Name“, so das Motto einer Kampagne, mit der das Bundesgesundheitsministerium in der Bevölkerung für die Aut-idem-Regelung werben will. Diese Schlagzeile spiegelt jedoch eine vereinfachte Sichtweise wider. Sie berücksichtigt nicht, dass viele Arzneistoffe erst durch ihre individuelle Galenik wirksam und verträglich werden und sich daher nicht problemlos gegen andere Medikamente austauschen lassen, auch wenn diese den gleichen Wirkstoff enthalten. Besonderes Augenmerk verdienen hier die „Critical-dose“-Pharmaka, die sich durch eine geringe therapeutische Breite sowie eine erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik auszeichnen und somit einer sorgfältigen Plasmaspiegelüberwachung bedürfen. Dass die Anwendung der Aut-idem Regelung bei „Critical-dose“-Pharmaka nicht nur ernste Folgen für den Patienten haben kann, sondern darüber hinaus nicht zur Kostenbegrenzung geeignet ist, zeigt das Beispiel Ciclosporin.

Nachahmerpräparate durchlaufen nicht die aufwendigen Zulassungsstudien ihrer Originale. Auf Grund der Wirkstoffgleichheit wird *therapeutische Äquivalenz* angenommen, wenn bei gleicher Dosierform und Dosierung *Bioäquivalenz* nachgewiesen werden kann.

- *Bioäquivalenz* ist gewahrt, wenn *pharmazeutische Äquivalenz* gewährleistet und die *Bioverfügbarkeit* in einem festgelegten Rahmen vergleichbar ist. Per definitionem ist dies dann gegeben, wenn die 90% Vertrauensgrenzen für den Quotienten der AUC-Werte zwischen 0,8 und 1,25 liegen.
- *Pharmazeutische Äquivalenz* besteht, wenn Präparate dieselbe Menge desselben Wirkstoffs in derselben Dosierform enthalten. Nicht erfasst sind hier weitere Bestandteile wie Füllstoffe, Bindemittel oder säurefeste Umhüllungen sowie Art und Ausmaß von Verunreinigungen.
- Die *Bioverfügbarkeit* beschreibt Rate und Ausmaß, mit denen die aktive Substanz aus einer pharmazeutischen Zubereitung resorbiert und am Wirkort verfügbar wird.

Die Annahme einer therapeutischen Äquivalenz unter den genannten Bedingungen mag für eine Vielzahl von Medikamenten ausreichend sein, für „Critical-dose“-Pharmaka ist diese Vorgehensweise jedoch kritisch zu hinterfragen. Denn die gesetzlich erlaubten Schwankungsbreiten von 0,8 bis 1,25 basieren nicht auf wissenschaftlichen Erkenntnissen, sondern sind willkürlich gewählt. Dies ist umso problematischer, als Nachahmerpräparate stets nur mit dem Original verglichen werden, nicht aber untereinander. Selbst bei Einhalten des gesetzlich erlaubten Toleranzbereichs kann sich demnach die Bioverfügbarkeit beim Wechsel von einem Nachahmerpräparat zum nächsten um 45 Prozent unterscheiden. Darüber hinaus werden die Bioverfügbarkeitsuntersuchungen in der Regel an jungen, gesunden, männlichen Freiwilligen durchgeführt. Bei weiblichen, älteren und/oder multimorbiden Patienten ist die Einhaltung der notwendigen Bioverfügbarkeit nicht garantiert. Bei Medikamenten mit kritischer Dosierung sollte aus diesen Gründen eine Einengung des Toleranzbereichs für die Bioverfügbarkeit erwogen werden.

Ein typisches Beispiel für die „Critical-dose“-Problematik ist das Immunsuppressivum Ciclosporin. Die Substanz ist extrem lipophil, zeichnet sich durch ein enges therapeutisches Fenster aus und erfordert eine sorgfältige Einstellung und Überwachung des Plasma-

spiegels. Ein optimal eingestellter und gleichbleibender Plasmaspiegel ist die Voraussetzung für ein langes Transplantatüberleben, Schwankungen der Plasmaspiegel können zu Über- oder Unterdosierung und damit zu toxischen Effekten oder zu Abstoßungsreaktionen führen, die das Transplantat gefährden. Seit gut zwanzig Jahren wird Ciclosporin als Standardimmunsuppressivum in der Transplantationsmedizin eingesetzt. Die wirkstoffspezifische Problematik starker intra- und interindividueller Schwankungen der pharmakokinetischen Parameter ist insbesondere seit der Entwicklung der Mikroemulsionsformulierung von Sandimmun Optoral beherrschbar. Der Einfluss individueller Faktoren wie Gallefluss oder Nahrungsaufnahme auf die Resorption konnte dadurch deutlich verringert werden. Sandimmun Optoral ist derzeit als einziges Ciclosporin in der Mikroemulsionsformulierung erhältlich. Auf Grund der unterschiedlichen Galenik kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Plasmaspiegel bei einem Wechsel von Sand-

AUS DEM INHALT

Petersen	Aut-idem Regelung und „Critical-Dose“-Pharmaka nicht vereinbar	51
Möbmer	Gesunde Böden braucht der Wald!	52
Rempfen	Zwei alte Meßinstrumente für die Untersuchung des Urins und etwas Medizin- und Pharmaziegeschichte	53
***	Alle Informationen zur FSME-Schutzimpfung auch im Internet	56
***	SERONO erhält Zulassung für Rebif® in den USA	58
***	Cipramil® i.v. erweitert die Depressions-therapie	60
***	Novartis Ophthalmics initiiert umfangreiche Datenerhebung zur Photodynamischen Therapie (PDT) mit Visudyne® in Deutschland (DaViD)	61
***	Europäische Zulassung für eine neue Krebstherapie bringt Hoffnung auf Heilung für Blutkrebspatienten	61
***	AMGEN gibt die Zulassung für KINERET® (Anakinra) in Europa bekannt	62
***	EUROMED AG mit positivem Ergebnis	63
***	Leitlinien-basierte Schilddrüsen-therapie	63
	Wissenswertes f. d. Apotheker über pharm. Produkte	64
	Buchbesprechung	68
	Aktuelles in Kürze	70
	Apotheken- und Arzneimittelfragen	73
	Wissenschaft und Hochschulen	74
	Biografische Meldungen	75
	Apotheken-Betriebserlaubnisse	77
	Persönliche Nachrichten	78