



# Konsensus zum sicheren Umgang mit Critical-Dose-Medikamenten

E i n e F a c h i n f o r m a t i o n d e s B G V



## Konsensus

**Auf Initiative des Bundesverbandes für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz haben Experten aus Medizin, Pharmakologie und Pharmaökonomie einen Konsensus erarbeitet, der einen sicheren Umgang mit Critical-Dose-Medikamenten wie Ciclosporin gewährleisten soll.**



## Vorwort

„Der Wirkstoff ist entscheidend, nicht der Name“. Unter diesem Motto wirbt das Bundesgesundheitsministerium für die Aut-idem-Regelung – Kernpunkt des neuen Gesetzes zur Begrenzung der Arzneimittelausgaben, das am 23. Februar 2002 in Kraft getreten ist. Doch der Leitsatz trägt – denn oftmals ist der Wirkstoff nicht allein entscheidend für die Wirksamkeit eines Medikaments. Die Galenik spielt eine fast ebenso große Rolle, und diese kann je nach Hersteller sehr unterschiedlich sein. Problematisch ist dies vor allem bei Medikamenten mit enger therapeutischer Breite. Hierzu zählen beispielsweise Immunsuppressiva wie Ciclosporin – unentbehrlich in der Transplantationsmedizin. Bereits kleine Veränderungen in Geschwindigkeit oder Ausmaß der Wirkstoffaufnahme können hier ernste Folgen haben: Ist die Wirkstoffkonzentration im Blut zu niedrig, bleibt der Behandlungserfolg aus, ist sie zu hoch, können starke Nebenwirkungen einen Abbruch der Therapie erfordern. Für einen Transplantierten kann das im schlimmsten Fall den Verlust des Spenderorgans bedeuten – ohne die Garantie auf eine neue Chance zur Transplantation.

Bei Wirkstoffen kritischer Dosierung ist deshalb äußerste Vorsicht geboten und eine Aut-idem-Regelung, wie sie derzeit vorliegt, nicht zu akzeptieren. Zu diesem Schluss kamen die Experten, die auf Initiative des Bundesverbandes für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz zu einer Konsensuskonferenz zum Thema „Critical-Dose-Pharmaka“ zusammen gekommen waren und gemeinsam einen Forderungskatalog erarbeitet haben. Erst mit der praktischen Umsetzung der hier formulierten Forderungen ist die Anwendung der Aut-idem-Regelung auch auf Critical-Dose-Pharmaka denkbar.

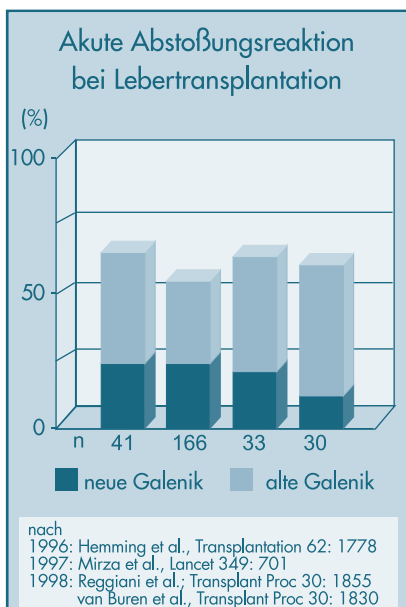


Abb. 1 Die Grafik zeigt die Bedeutung einer optimalen Galenik am Beispiel von Ciclosporin  
 Grafik nach K.-U. Petersen



## Konsensus

### Postulate zum Umgang mit Pharmaka kritischer Dosierung: ein Konsensus

Prof. Dr. med. Karl-Uwe Petersen<sup>1</sup>, Prof. Dr. med. Dietmar Abendroth<sup>2</sup>,  
Dr. med. Pasquale Calabrese<sup>3</sup>, Prof. Dr. rer. pol. Peter Oberender<sup>4</sup>



## Kritische Dosierung

Bei Auswahl und Wechsel zwischen wirkstoffgleichen Medikamenten müssen Sicherheit und Wohlergehen des Patienten im Vordergrund stehen. Diese Kriterien haben Vorrang vor einer vordergründigen Kostenminimierung; wird ein Austausch von unzureichenden Kriterien geleitet, so kann sich das Ziel der Kostenoptimierung ins Gegenteil verkehren.

Besonderes Augenmerk muss den Pharmaka kritischer Dosierung gelten. Diese sind charakterisiert durch:

- geringe therapeutische Breite
- steile Dosis-Wirkungs-Beziehung für Wirksamkeit bzw. Toxizität
- Notwendigkeit individueller Dosierung, z. B. auf Basis des Körpergewichts
- Notwendigkeit der Plasmaspiegelüberwachung
- ernste klinische Folgen einer zu hohen (Toxizität) oder zu niedrigen Dosierung (fehlende Wirksamkeit)

Beispiele für Wirkstoffe kritischer Dosierung:  
Carbamazepin, Amiodaron, Theophyllin, Vitamin-K-Antagonisten, Tacrolimus, Ciclosporin

#### Therapeutische Breite =

Sicherheitsabstand zwischen Wirk- und toxischer Dosis eines Wirkstoffs

#### Geringe therapeutische Breite =

$$\frac{\text{minimale toxische Konzentration}}{\text{minimale Wirkkonzentration}} < 2$$

$$\text{oder experimentell} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}} < 2$$

( $LD_{50}$  = bei 50 % aller Versuchstiere tödliche Dosis,  
 $ED_{50}$  = für den halben Maximaleffekt benötigte Dosis)

sowie

Der sichere und wirksame Gebrauch erfordert eine sorgfältige Dositration und Patientenüberwachung

Beispiele für Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite:  
Phenytoin, Carbamazepin, Procainamid, Amiodaron, Theophyllin, Ciclosporin

**Besonders bei Pharmaka kritischer Dosierung ist eine Aut-idem-Regelung problematisch. Sie ist nur bei Zugrundelegung besonderer Kriterien vor und nach erfolgter Zulassung akzeptabel.**

Abb. 2 Definition des Begriffs „Geringe therapeutische Breite“

Grafik nach K.-U. Petersen

<sup>1</sup>Prof. Dr. med. Karl-Uwe Petersen, Arzt für Pharmakologie und Toxikologie, Rheinisch-Westfälische TH Aachen

<sup>2</sup>Prof. Dr. med. Dietmar Abendroth, Zentrum für Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm

<sup>3</sup>Dr. med. Pasquale Calabrese, Abteilung Neuropsychologie, Universitätsklinik Knappschafts-Krankenhaus Bochum

<sup>4</sup>Prof. Dr. rer. pol. Peter Oberender, Lehrstuhl für VWL, Forschungsstelle für Sozialrecht und Gesundheitsökonomie, Universität Bayreuth



## Vor der Zulassung

Natürlich sind Generika, bei denen die Kosten für die medizinische Entwicklung, teure Studien und eine umfassende medizinische Information entfallen, billiger als ihr Original – sie müssen jedoch auch eine qualitativ hochwertige mediz-

nische Behandlung gewährleisten. Damit ein Nachahmer-Präparat die Zulassung erhält, muss deshalb neben dem Nachweis der Unbedenklichkeit des Medikaments die Bioäquivalenz zum Original dokumentiert werden.

### Definition: Bioverfügbarkeit

Rate und Ausmaß, mit denen die therapeutische Verbindung resorbiert und für die Wirkung verfügbar wird

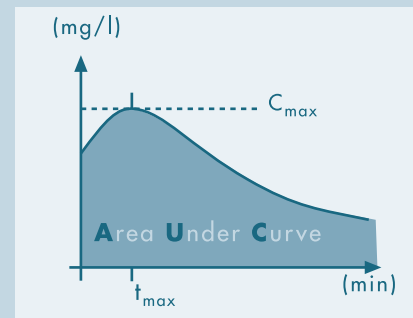


Abb. 3 Definition Bioverfügbarkeit

Grafik nach K.-U. Petersen

Beim Nachweis der vergleichbaren Bioverfügbarkeit (vgl. Abb. 4):

## Forderung A

### Einengung des Bereichs der tolerierten Abweichung von AUC und C<sub>max</sub> (z. B. 90 % Vertrauensgrenzen zwischen 0,9 und 1,1)

Eine solche Einengung würde auch auf einfache Weise dem Umstand Rechnung tragen, dass zwischen individueller und durchschnittlicher (Gruppen-)Bioverfügbarkeit relevante Unterschiede liegen können.

#### Erläuterung:

Präparate werden derzeit für austauschbar erklärt, wenn in pharmakokinetischen Untersuchungen die 90 %

Vertrauensgrenzen für den Quotienten der beiden AUC-Werte (AUC: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve) und C<sub>max</sub>-Werte (C<sub>max</sub>: maximale Plasmakonzentration) jeweils zwischen 0,8 und 1,25 liegen. Diese Grenzen sind arbiträr. Von der bereits heute gegebenen Möglichkeit, die Bereiche enger oder auch weiter abzustrecken, wird praktisch kein Gebrauch gemacht.

### Bioverfügbarkeit: tolerierte Abweichung

$AUC_{\text{Test}} / AUC_{\text{Referenz}}$

90 % Vertrauensgrenzen des Quotienten in Probandenstudien sollen zwischen 0,8 und 1,25 liegen;  
statistische Vorhersage: Bei Wiederholung werden 90 % aller Werte in diesem Bereich liegen

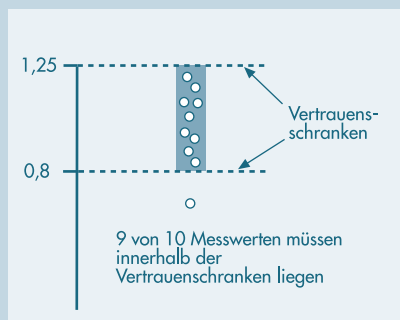
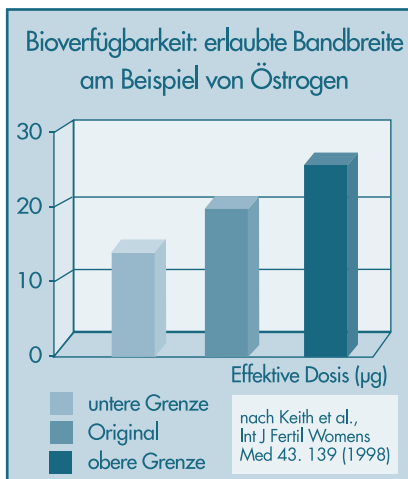


Abb. 4 Derzeit für die Zulassung geforderte Vertrauensgrenzen

Grafik nach K.-U. Petersen



Grafik nach K.-U. Petersen

Abb. 5 Beispiel für die erlaubte Bandbreite

Solange eine wissenschaftliche Begründung dieser Werte fehlt, verlangen Sicherheitserwägungen, wenigstens für Pharmaka kritischer Dosierung eine engere Grenze zu ziehen, ebenso wie für weniger kritische Pharmaka weitere Toleranzgrenzen akzeptabel sein können.

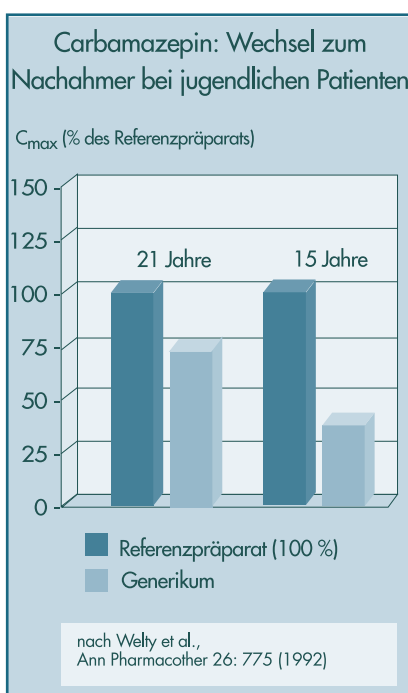
Engere Bereiche würden auch dem Missstand begegnen, dass die gegen-

wärtige Regelung einen (Aut-idem-) Wechsel zwischen zwei Generika nicht abdeckt: Diese sind jeweils nicht gegeneinander, sondern nur gegen die Original-Referenz getestet und können daher wesentlich stärker voneinander abweichen.



### Nachweis der Bioäquivalenz unter indikations- und substanzspezifisch definierten klinischen Bedingungen

Beispiele: unterschiedliche Dosen, ggf. im steady state nach Mehrfachgabe, Einnahme vor bzw. nach den Mahlzeiten und in Gegenwart anderer Pharmaka, nach Möglichkeit unter Einschluss klinisch relevanter Endpunkte.



### Erläuterung:

Die Praxis, Bioverfügbarkeitsuntersuchungen an jungen, gesunden, in der Regel männlichen Freiwilligen durchzuführen, kann Bioäquivalenz in der klinischen Situation – zumeist prolongierte Verabreichung an ältere, polymorbide und -medizierte männliche oder weibliche Patienten, vor oder nach den

Mahlzeiten – nicht garantieren. Dies wird durch veröffentlichte Studien und Fallbeispiele belegt<sup>1</sup>. Anstelle standardisierter, für alle Pharmaka gleicher Prüfanforderungen werden individuell definierte Prüfverfahren benötigt, die je nach Sachlage auch klinisch relevante Messgrößen erfassen sollen.

### <sup>1</sup>Beispiele:

Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Generic substitution for antiepileptic medication. *Neurology* 40: 1641-1643 (1990)  
Petersen K.-U. Originale und Nachahmer. *Med Klin* 95: 26-30 (2000)  
Reiffell D. Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice. *Am J Cardiol* 85: 46D-52D (2000)  
Lesser R. P., Krauss G. Editorial: Buy some today. Can generics be safely substituted for brand-name drugs? *Neurology* 57: 571-573 (2001)

Abb. 6 Dokumentierte pharmakokinetische Auswirkungen eines Präparatwechsels im Fall von Carbamazepin. Bei den zuvor stabilisierten Patienten kam es zu neuerlichen epileptischen Anfällen. ( $C_{max}$  = maximale Plasmakonzentration)

Grafik nach K.-U. Petersen

## Nach der Zulassung



Da bereits kleinste Schwankungen in der Wirkstoffaufnahme bei schwer wiegenden Erkrankungen, wie beispielsweise nach einer Transplantation, gravierende gesundheitliche Belastungen zur Folge haben können, ist eine regelmäßige

Kontrolle des Blutspiegels unerlässlich. Eine Umstellung auf ein anderes Präparat darf deshalb nur durch den behandelnden Arzt und unter Überwachung des Patienten erfolgen.

### Forderung A

#### Obligate Kontrollen der Plasmakonzentration bei Wechsel zwischen wirkstoffgleichen Präparaten

Dies können In-vivo- wie auch validierte In-vitro-Untersuchungen sein.

##### Erläuterung:

Bei einer dokumentierten Bioverfügbarkeit von z. B. 80 % des Originals ist bei Pharmaka kritischer Dosierung mit einem

Anpassungsbedarf bei der Dosierung zu rechnen. Daher sind Kontrollen der Plasmaspiegel in einem definierten Zeitraum erforderlich. Nach amtlicher Argumentation liegt ein Regelungsbedarf nicht vor, da bei Pharmaka kritischer Dosierung derartige Kontrollen ohnehin erfolgen. Bei einer Aut-idem-Regelung ist ebendies nicht zu erwarten, da die Substitution durch den Apotheker und nicht durch den Therapeuten erfolgt und bei gut eingestellten Patienten Kontrollen in größeren Zeitabständen angesetzt werden. Daher sind stringente Vorschriften zwingend erforderlich.

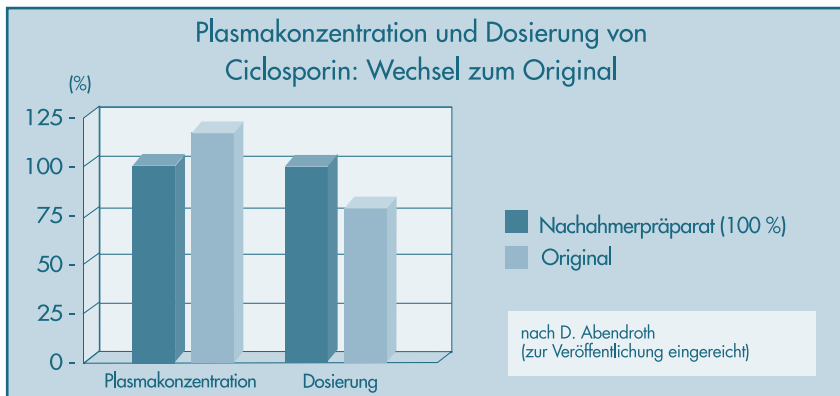


Abb. 7 Abweichungen zwischen Original und Generikum machen Kontrollen erforderlich  
Grafik nach K.-U. Petersen

### Forderung B

#### Präparatspezifische Überwachung von Sicherheit und Wirksamkeit durch Meldesystem und amtliche Nachuntersuchungen

##### Erläuterung:

Nach erfolgter Zulassung wird die Qualitätskonstanz nicht aktiv überwacht. Das Bewusstsein der Beteiligten muss für den Umstand geschärft werden, dass mangelnde Wirksamkeit oder schlechte Verträglichkeit nicht nur auf den Wirkstoff, sondern auch auf Herstell-

lungsbesonderheiten zurückgehen können. Dem muss die Organisation des Meldewesens Rechnung tragen. Amtlicherseits muss durch die Möglichkeit von Stichproben Druck in Richtung einer konstanten Produktqualität ausgeübt werden.

## Forderung C

### Nebenwirkungsmeldungen primär nach Handelspräparaten, nicht nach Wirkstoffen

#### Erläuterung:

Wirksamkeit, Interaktionen und Nebenwirkungen können auch von Besonderheiten der einzelnen Handelspräparate abhängen. Demgemäß

ist eine Auswertung entsprechender Meldungen primär nach dem betroffenen Handelspräparat und nicht nur nach dem Wirkstoff erforderlich.

## Forderung D

### Information und Einverständnis des Arztes bei Abgabe eines Aut-idem-Präparats

#### Erläuterung:

Der Arzt muss sich ein Bild von Wirkeigenschaften und Sicherheit seines therapeutischen Arsenal machen können. Werden im Rahmen einer Aut-

idem-Regelung wechselnde Präparate abgegeben, so muss er zumindest informiert werden. Bei Pharmaka kritischer Dosierung wiegt seine Verantwortung besonders schwer; in diesem Fall darf eine Aut-idem-Substitution nur mit Zustimmung des Arztes erfolgen. So ist bereits heute laut Transplantationsgesetz\* in der Transplantationsmedizin unbedingt das Einverständnis des transplantierenden Arztes einzuholen.

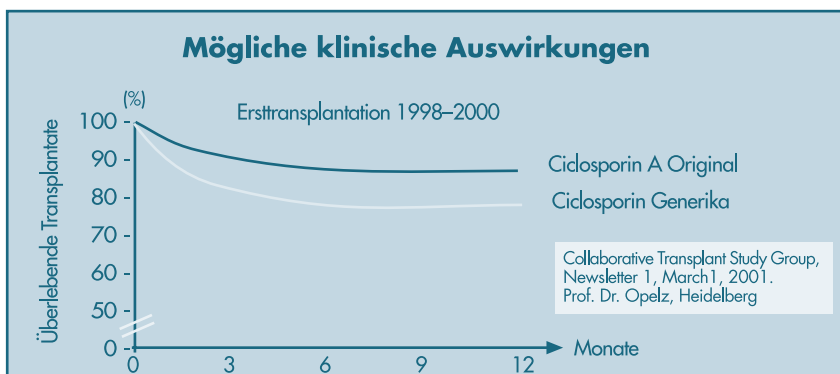


Abb. 8 Unterschiedliche Überlebensraten von Nierentransplantaten bei Einsatz von Original und Generikum  
Grafik nach K.-U. Petersen

\*§10 Abschnitt 2 Punkt 6 und § 22 Abschnitt 2; weiterhin amtliche Begründung A des TPG; z. B. § 10 zu Satz 2 Nr. 3 sowie Länderausführungsbestimmungen, Kommentare von U. Schroth und T. Gutmann

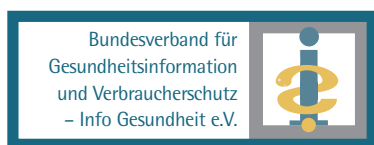
## Forderung E

### Bereitstellung von Information darüber, in welchem Maße einzelne Generika das Kriterium der vergleichbaren Bioverfügbarkeit erfüllen

#### Erläuterung:

Es ist eine bloße Annahme, dass sich Präparate nicht in Wirksamkeit und Verträglichkeit unterscheiden, sobald sie in einem gemeinsamen Bereich tolerierter Abweichung liegen. Die Beteiligten – Arzt und Apotheker – sollen durch

Bereitstellung geeigneter Information in die Lage versetzt werden, aus wirkstoffgleichen Präparaten die auszuwählen, die die geringsten Abweichungen vom Original aufweisen.



## Impressum

© 2002 MedCom publishing GmbH, René-Schickele-Straße 10, 53123 Bonn  
Tel.: 0228 /308 21-0, Fax: 0228/308 21-33,  
in Zusammenarbeit mit dem Bundesverband für Gesundheitsinformation und  
Verbraucherschutz – Info Gesundheit e.V., Heilsbachstraße 32, 53123 Bonn,  
Tel.: 0228/9379950, Fax: 0228/3679390, Internet: [bgv-transplantation.de](http://bgv-transplantation.de)

Bildnachweis: bananaStock/Family Health, brandXpictures/medical relationships  
imagesource/science and medicine II