

## Patientenkasuistik einer CAPD-Patientin mit multiplen Allergien

## Zentrale Aufgabe des PD-Teams: kreative Lösungen für individuelle Probleme

Die Patientin (Jahrgang 1961; wegen Asthma und multipler Allergien seit dem 8. Lebensjahr in medizinischer Behandlung) stellte sich im Juni 2010 zu einer Routineuntersuchung bei ihrer Hausärztin vor, die routinemäßig auch Blut abnahm. Eine erhöhte Eiweißausscheidung im Urin deutete bereits auf eine mögliche Nierenerkrankung hin. Zur weiteren Abklärung wurde die Patientin in eine Klinik überwiesen.

Eine 24-h-Blutdruckmessung musste dort wegen starker Schmerzen abgebrochen werden. Das Messgerät konnte die extrem hohen Werte ohnehin nicht aufzeichnen. Da bei der Patientin bis dato regelmäßig immer zu niedrige Blutdruckwerte dokumentiert waren, schien die Hypertonie eher Folge als Ursache der Nierenschädigung zu sein (die Ursache für die Nierenerkrankung ist bis heute unklar, vermutet wird eine genetische Prädisposition).

Eine folgende Nierenbiopsie ergab eine irreversible Schädigung beider Nieren und ein terminales Nierenversagen. Die

Ärzte rieten der Patientin zur PD (Peritonealdialyse) – besonders auch wegen ihrer 4 Kinder (10–23 Jahre), die noch zu Hause wohnen. Alle Kinder und der Ehemann wurden in die PD-Schulung und Aufklärung mit einbezogen, um Ängste zu nehmen und möglichst umfassend aufzuklären.

### Verlauf

Vor Implantation des PD-Katheters musste allerdings noch eine Hürde überwunden werden: Wegen der bekannten Allergieneigung und bereits bestehender multipler Allergien, darunter auch Kontaktallergien, mussten alle Stoffe, die beim PD-Katheter in Kontakt mit der Bauchhöhle und Bauchdecke stehen, auf Verträglichkeit getestet werden. Nur so konnte sichergestellt werden, dass die Patientin trotz dieser Vorerkrankung erfolgreich die PD nutzen kann.

Dazu trug die Patientin in einem mehrstäufigen Allergietest die fraglichen Substanzen auf der Haut – nach negativem Ergebnis konnte der PD-Katheter dann

eingesetzt werden. Einziges Besonderheit: Aufgrund einer starken Pflasterallergie kann der Schlauch nicht mit Pflastern auf der Bauchdecke fixiert werden, was aber laut der Patientin keine gravierende Einschränkung darstellt. Bei noch vorhandener Restnierenfunktion dialysiert die Patientin sich seitdem 4-mal täglich – 3-mal mit Physioneal, 1-mal mit Extraneal.

### Ausblick

Bisher traten keinerlei Komplikationen auf, die Blutwerte sind gleichbleibend gut. Die Patientin steht noch nicht auf der Transplantationsliste und will so lange wie möglich bei der Peritonealdialyse als Nierenersatztherapie bleiben.

Nina Middel, Köln

Dieser Beitrag entstand mit freundlicher Unterstützung der Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim.

Die Beitragsinhalte wurden nach Informationen der Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, zusammengestellt.

Die Autorin ist Mitarbeiterin der FAI GmbH, Köln.

## Biosimilarsubstitution wirtschaftlich nicht effizient


## Epoetin-alfa-Biosimilar sicher und bewährt

Seit dem 01.10.2011 müssen Apotheker laut Gesetz identische Biosimilars gegeneinander austauschen, wenn auf dem Rezept kein Aut-idem-Kreuz vermerkt ist. Die Regelung trifft u. a. auf 3 Epoetin-alfa-Biosimilars zu (darunter Epoetin alfa HEXAL®). Definiert sind die Präparate in Anlage 1 des Rahmenvertrages zur Arzneimittelversorgung nach § 129 SGB V. Leidtragende der aktuellen Regelung sind die Patienten, die durch eine Substitution häufig verunsichert werden, mit potenziell negativen Folgen für die Compliance. Die Entscheidung über die Verordnung von biotechnologischen Arzneimitteln sollte ausschließlich in der Verantwortung des Arztes liegen. Mit dem Setzen des Aut-idem-Kreuzes bei dem Epoetin-alfa-Biosimilar von Hexal sichert der Arzt seine Verordnungsentscheidung ab.

Sicherheit steht bei dem Epoetin-alfa-Biosimilar von Hexal an erster Stelle: So wurden Sicherheit, Wirksamkeit und Dosisstabilität in klinischen Studien mit insgesamt 3500 Patienten erfolgreich belegt [1]. Zusätzlich wurde die positive Datenlage in einer umfassenden Pharmakovigilanzfassung mit bisher 85600 Patientenjahren erneut bestätigt [1]. Das mit seinem Referenzprodukt (Erypo®) vergleichbare Epoetin-alfa-Biosimilar von Hexal ist seit 4 Jahren auf dem Markt und das in Deutschland am häufigsten eingesetzte Epoetinbiosimilar [2].

### Epoetin-alfa-Biosimilar spart Kosten

Nach einer Prognose des IGES-Institut Berlin werden sich die Ausgaben der GKV für Biopharmazeutika in den nächsten 10 Jahren von aktuell 4 auf 10 Milliarden

Euro jährlich erhöhen, sofern keine Einsparmöglichkeiten genutzt werden [3]. Durch den Einsatz von Biosimilars könnte das deutsche Gesundheitssystem die Ausgaben bis zum Jahr 2020 um mehr als 8 Milliarden Euro reduzieren, so das IGES-Institut [3]. Durch seinen deutlichen Preisvorteil gegenüber dem Referenzprodukt leistet das Epoetin-alfa-Biosimilar von Hexal einen Beitrag zur Zukunftsfähigkeit des deutschen Gesundheitswesens [4]. 

### Literatur

- 1 Ode M et al, ERA-EDTA-Kongress 2011, Prag (Tschechien), Posterpräsentation
- 2 IMS Pharmascope, Stand 07/2011
- 3 Symposium „Biosimilars am Start – Wege aus der Kostenfalle der modernen Medizin?“, Berlin, 27.11.2008
- 4 Lauer-Taxe, Stand 15.07.2011

Quelle: Pressemeldung der Hexal AG, Holzkirchen

## Immunsuppression mit mTOR-Inhibitoren nach Nierentransplantation

# Der richtige Talspiegel schafft Sicherheit

Ein Gespräch mit Prof. Björn Nashan, Direktor der Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.



Prof. Björn Nashan

**?** Sie setzen Everolimus nach eigenem Bekunden bei etwa 1 Drittel Ihrer Patienten ein. Was überzeugt Sie an Everolimus im De-novo Einsatz nach Nierentransplantation?

**Prof. Björn Nashan:** Ich kann damit den Einsatz von Calcineurininhibitoren (CNI) minimieren und habe die Möglichkeit, diese im weiteren Verlauf bei einem Teil der Patienten ganz zu eliminieren. Dies wiederum hat einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion, welche sich nachhaltig und signifikant bessern kann.

**?** Bei Organtransplantationen verläuft die Wundheilung deutlich langsamer als normal. Warum?

**Nashan:** Wir setzen Proliferationsinhibitoren der Purinbiosynthese (IMPDH-Inhibitoren) wie Mycophenolatmofetil bzw. Mycophenolsäure oder mTOR-Inhibitoren (mTOR: „mammalian Target Of Rapamycin“) wie Sirolimus und Everolimus ein, um gemeinsam mit Calcineurininhibitoren wirksam die Proliferation der Immunzellen zu hemmen. Diese Substanzen hemmen aber auch die Proliferation anderer Zellen, etwa von Fibroblasten, Endothelzellen etc., und zwar dosisabhängig. Bei einer niedrigen Dosis gibt es wenige oder keine Probleme. Wird die Dosis erhöht, kann es zu Wundheilungsproblemen kommen. Das gilt sowohl für die IMPDH-Inhibitoren als auch für die mTOR-Inhibitoren. Für letztere sollten die Talspiegel deshalb 8 ng/ml nicht überschreiten. Anzustreben ist ein Bereich von um die 5 ng/ml, in Kombination mit niedrigen CNI Spiegeln.

**?** Beeinflussen die genannten Immunsuppressiva die Wundheilung nach Nierentransplantation unterschiedlich?

**Nashan:** Nach den Daten der CALLISTO-Studie [1] gibt es beim De-novo-Einsatz nach Nierentransplantation von entweder Mycophenolsäure oder Everolimus keinen Unterschied in Bezug auf die Wirksamkeit oder die Wundheilung.

**?** Welche Faktoren sind noch für die Entstehung von Wundheilungsstörungen relevant?

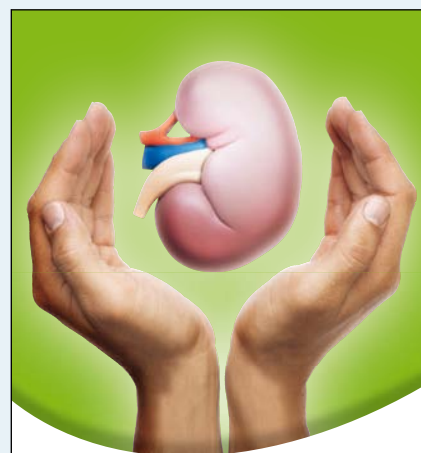
**Nashan:** Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen nach Nierentransplantation in unseren Patientenkollektiven sind identisch mit denen in der Allgemeinchirurgie. So spielt ganz klar das Alter eine Rolle: Je älter der Transplantatempfänger, umso beeinträchtigt ist die Regenerationsfähigkeit des Gewebes. Hinzu kommen immer häufiger Patienten mit Adipositas, welche ebenfalls einen negativen Einfluss auf die Wundheilung hat. Und schließlich spielen Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus und hierdurch bedingte Gefäßerkrankungen eine Rolle bei der Wundheilung.

**?** Was bestimmt Ihre Wahl der Immunsuppression?

**Nashan:** Die Art der Immunsuppression wählt man natürlich in erster Linie im Hinblick auf das immunologische Risiko. An zweiter Stelle berücksichtigen wir Komorbiditäten wie Diabetes, Hypertonus oder Hyperlipidämien. So würde man einen Patienten mit Diabetes eher nicht mit niedrig dosierten CNI behandeln. Patienten, die ein hohes CMV-Risiko haben, sollte man beispielsweise nach der aktuellen Datenlage präferenziell eher mit einem mTOR-Inhibitor de novo behandeln, da hier konsistent geringe CMV-Infektionsraten in allen Studien beobachtet wurden.

**?** Was muss man beim De-novo-Einsatz von Everolimus beachten?

**Nashan:** Entscheidend sind die Talspiegel, die unter 8 ng/ml gehalten werden sollten. In den Studien wirkte eine Tagesdosis von 1,5 mg bei Talspiegeln unter 8 ng/ml in Kombination mit minimalen initialen Mengen eines CNI am besten.



 NOVARTIS

**?** Muss bei einer anstehenden elektiven Operation unter Langzeitimmunsuppression mit Everolimus etwas beachtet werden?

**Nashan:** Wenn man sich innerhalb der genannten Spiegelbereiche bewegt, ist das Risiko nicht höher als bei der Therapie mit IMPDH-Inhibitoren. Es liegt letztlich in der Einzelfallentscheidung, ob man den mTOR-Inhibitor absetzt, reduziert oder nicht verändert. Einzelbeobachtungen zeigen, dass eine kontinuierliche Gabe keinen Einfluss auf das Operationsergebnis hat. Man sollte aber natürlich immer individuell entscheiden, evidenzbasierte Literatur hierzu gibt es derzeit nicht. Im eigenen Kollektiv haben wir von Fall zu Fall entschieden und auch mit Eingriffen unter mTOR-Gabe gute Erfahrungen gemacht.

**?** Vielen Dank für das Gespräch, Herr Prof. Nashan.

## Literatur

- 1 Albano L, Berthoux F, Moal MC et al. Incidence of delayed graft function and wound healing complications after deceased-donor kidney transplantation is not affected by de novo everolimus. *Transplantation* 2009; 88: 69–76

Dieser Beitrag entstand mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH, Nürnberg. Das Interview führte die freie Journalistin Friederike Klein, München.

Bioäquivalenz, klinische Datenlage, Kosteneffektivität

# Generische Immunsuppression: Was dürfen wir erwarten?

Die Transplantationsmedizin kommt ohne sichere Immunsuppression nicht aus, um den Transplantatverlust zu vermeiden. Aus dieser Sicht ist die Diskussion über den Einsatz von Generika zur Immunsuppression sehr viel kritischer als etwa zur Hypertoniebehandlung, wo Generika weitgehend akzeptiert sind. Sorgenvoll wird die Frage gestellt: Sind die behördlichen Anforderungen an den Nachweis der Bioäquivalenz für die Generikazulassung ausreichend, sodass sie auch für generische Immunsuppressiva angewendet werden können?

Antworten auf diese Frage lieferte Prof. Peter Langguth, Mainz, als Experte für die Formulierung schwieriger Arzneistoffe und die Charakterisierung neuer Darreichungsformen. Zwei Arzneimittel sind bioäquivalent, wenn sie den gleichen Wirkstoff enthalten und nach Verabreichung derselben molaren Dosis in ihrer Bioverfügbarkeit entsprechend dem Plasmakonzentration-Zeit-Profil in engen Grenzen übereinstimmen. Immer dann werden beide Arzneimittel auch hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit übereinstimmen. Entsprechend muss für die Marktzulassung eines Generikums dessen Bioäquivalenz zum Vergleichspräparat, zumeist dem Original, nachgewiesen werden.

Dabei kann sich das Generikum durchaus hinsichtlich seiner pharmazeutischen Beschaffenheit vom Vergleichspräparat unterscheiden. Der Wirkstoff kann zum Beispiel als ein anderes Salz vorliegen oder in eine andere Galenik verpackt sein. Selbst die Darreichungsform kann etwa von einer Tablette zur Kapsel verändert sein.

### Bioäquivalenz nicht nur ein Thema für Generika

Bioäquivalenzstudien gibt es auch in der Produktentwicklung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, erinnerte Langguth. Häufig unterscheidet sich nämlich die für die Vermarktung vorgesehene Formulierung von der klinisch getesteten Formulierung hinsichtlich des Produktionsprozesses, des Produktionsmaßstabs, der Zusammensetzung oder der Darreichungsform (Kapsel vs. Tablette).

Immer dann muss sichergestellt sein, dass die vermarktete Formulierung bioäquivalent zu der Formulierung ist, die für den Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in der klinischen Prüfung ursprünglich eingesetzt wurde.

Nach den Zulassungsdaten der US-amerikanischen „Food and Drug Administration“ (FDA) aus den Jahren 1981–1990 hatten fast 59% aller zur oralen Gabe neu zugelassenen Medikamente eine Formulierung, die von der in klinischen Prüfungen der Phase III eingesetzten Formulierung abwich [1].

Bioäquivalenz setzt auch eine hohe pharmazeutische Qualität voraus und stellt demnach hohe Anforderungen an Gehalt und Reinheit der eingesetzten Substanzen. Dass diese Qualität nicht immer erreicht wird, zeigen die Ergebnisse einer Untersuchung zu Gehalt und Reinheit von 7 Ciclosporin-A-Präparaten unterschiedlicher Hersteller aus aller Welt [2].

### Warum Bioäquivalenzstudien mit gesunden Erwachsenen?

Warum die Bioäquivalenz an gesunden Erwachsenen geprüft und für die Zulassung von Generika kein Nachweis der

Effektivität an Patienten verlangt wird, hat im Wesentlichen 2 Gründe:

- Zum einen darf davon ausgegangen werden, dass ein in gleicher Menge im Zeitverlauf im Blut verfügbarer Wirkstoff auch äquivalente Wirkungen auslösen wird.
- Zum anderen gibt es statistische Gründe, warum eine klinische Prüfung auf Bioäquivalenz zweier Präparate kaum gelingen wird.

Dazu führte Langguth als Beispiel eine Studie zum Herzinfarkt an, der mit einer 10-prozentigen Sterblichkeit einhergeht. Wollte man nachweisen, dass sich die Sterblichkeit durch die Gabe eines Arzneimittels um 20% im Vergleich zu Placebo verringert, würde man dazu eine Studie mit rund 8600 Patienten benötigen. Ein entsprechender Vergleich zwischen 2 unterschiedlichen Arzneimitteln würde eine noch größere Fallzahl erfordern und geradezu astronomisch groß wäre die Fallzahl, wenn man kleine Unterschiede zwischen wirkstoffgleichen Präparaten feststellen wollte. Deshalb führt man Bioäquivalenzstudien mit gesunden Freiwilligen durch. Mit kleinen Fallzahlen lassen sich damit schon nach kurzer Zeit Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen wirkstoffgleichen Präparaten erkennen.

Entscheidend für die Bioäquivalenz zweier wirkstoffgleicher Arzneimittel ist allein, ob sich der Wirkstoff im Gastrointes-

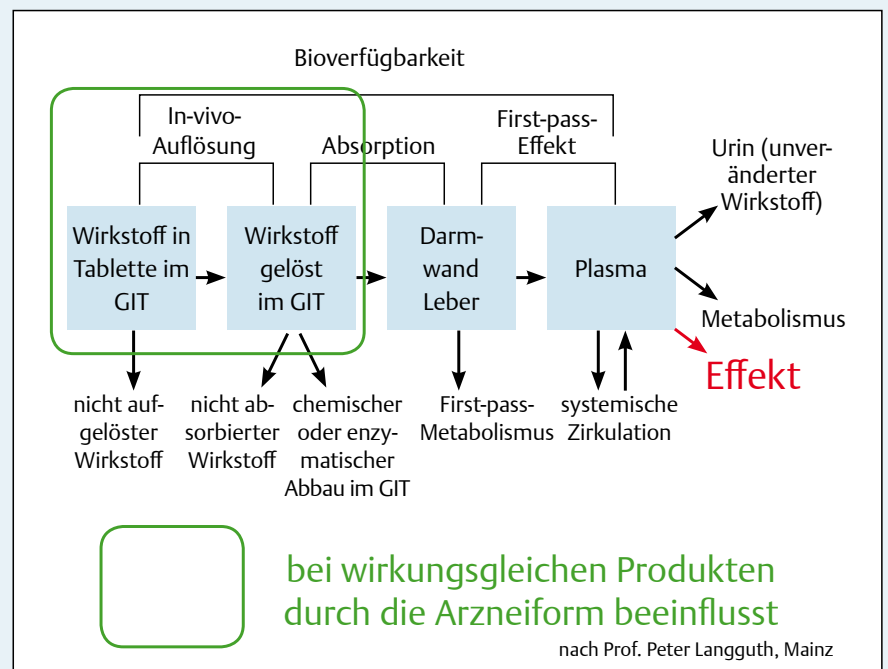


Abb. 1 Vorgänge zum Erreichen der Bioverfügbarkeit.

GIT = Gastrointestinaltrakt

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

tinum aus beiden Formulierungen gleich gut und gleich schnell löst und damit zur Resorption verfügbar wird (Abb. 1). Trifft das zu, so wird er auch gleich schnell resorbiert und gelangt dabei in gleichen Mengen in das Blut.

Zur Prüfung der Bioäquivalenz wird man nach Applikation des Arzneimittels ein mit ausreichend vielen Messpunkten abgedecktes Plasmakonzentration-Zeit-Profil erstellen. Dazu werden die Maximalkonzentration des Wirkstoffs im Plasma ( $C_{\max}$ ), die Zeit bis zum Erreichen von  $C_{\max}$  ( $t_{\max}$ ) und die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC: „area under the curve“) ermittelt.

#### Standards für Bioäquivalenzstudien

Standard für das Design einer Bioäquivalenzstudie ist ein 2-faches Cross-over, randomisiert mit 2 Sequenzen (Test zu Referenz und Referenz zu Test). Es sind mindestens 12, vielfach aber 24 oder 36 gesunde Freiwillige unter standardisierten Bedingungen zu behandeln. Dazu werden Einfachgaben der Test- und Referenzprodukte vorgenommen, denn damit zeigen sich Unterschiede zwischen den Testsubstanzen deutlicher als unter Mehrfachgaben.

Zur Bewertung der Bioäquivalenz werden die ermittelten Werte für die Bioverfügbarkeit –  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$  und AUC – und ihre 90%-Konfidenzintervalle (KI) aus beiden Testsequenzen (Test zu Referenz und Referenz zu Test) für die getesteten Arznei-

mittelformulierungen gegenübergestellt. Die 90%-KI für die Zielgrößen müssen innerhalb des Akzeptanzintervalls von in der Regel 80% und 125% liegen, das am Original ausgerichtet wird.

#### Auf das Akzeptanzintervall kommt es an

Damit beträgt der tolerierte Unterschied zwischen einem Generikum und seinem Original aber keineswegs 45% (entsprechend der Differenz zwischen 80–125%) hinsichtlich der Bioäquivalenz, sondern 45% hinsichtlich der Konfidenzintervalle für die Bioäquivalenzparameter. Das ist ein bedeutender Unterschied, den Langguth ausdrücklich zu bedenken gab. Zur Bioäquivalenzentscheidung werden nämlich nicht nur die Punktschätzer, also die Mittelwerte von  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$  und AUC, in den Vergleich zwischen Generikum und Original einbezogen. Auch die 90%-Konfidenzintervalle als Maß für die Schwankungsbreiten von  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$  und AUC müssen vollständig innerhalb des Akzeptanzintervalls liegen. Wenn auch nur ein Ende eines 90%-Konfidenzintervalls über die Akzeptanzgrenze hinaus ragt, wird das Präparat als nicht bioäquivalent eingestuft (Abb. 2).

#### Unproblematisch: Arzneistoffe mit engem therapeutischem Fenster

Der Bioäquivalenznachweis für Arzneistoffe mit engem therapeutischem Fenster ist nach den geltenden Regeln robust und unproblematisch, erklärte Langguth.

Denn die intraindividuelle Variabilität bei zugelassenen Arzneimitteln mit engem therapeutischem Fenster ist für moderne galenische Formulierungen klein und naturgemäß kleiner als die interindividuelle Variabilität. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass ein Patient, der auf eine Dosis eines Wirkstoffs mit engem therapeutischem Fenster eingestellt ist, auch entsprechend eingestellt bleibt, auch wenn diese Dosis aus einem anderen, bioäquivalenten Arzneimittel stammt. Insofern ist auch die Umstellung auf ein wirkstoffgleiches und bioäquivalentes Präparat problemlos möglich. Besondere Risiken für die Patienten ergeben sich dabei nicht, erklärte Langguth.

#### Transplantationsmediziner verlangen mehr

Gleichwohl ist für die Anwendung von Generika in der Transplantationsmedizin mehr zu verlangen als das, was der Gesetzgeber für die Zulassung eines Generikums fordert, erklärte Prof. Bernhard Krämer, Mannheim. So sollte die Bioäquivalenz eines Generikums zur Immunsuppression nicht nur an gesunden Probanden, sondern auch an transplantierten Patienten nachgewiesen sein. Zudem hält er zu jeder Umstellung ein therapeutisches Drugmonitoring wie bei der Neueinstellung für erforderlich. Eine Umstellung durch den Apotheker im Zuge der Aut-idem-Regelung ohne Beteiligung des Arztes hält PD Markus Barten, Leipzig, für problematisch. Er empfiehlt jedem Arzt, vor der Verordnung eines Generikums dessen Details zur Bioäquivalenz zu prüfen und dann das ausgewählte Generikum mit Markennamen und Aut-idem-Ausschluss zu verordnen. Es gibt bereits Generika zur Immunsuppression, für die in klinischen Studien an Organempfängern zum einen die Bioäquivalenz [3], zum anderen aber auch die therapeutische Äquivalenz gegenüber dem Original nachgewiesen wurde. Zu Letzterem führte Barten, der heute selbst Generika zur Immunsuppression einsetzt, die EQUART<sup>1</sup>-Studie an [4].

#### Klinisch geprüftes Ciclosporin-Generikum

Aufgenommen in diese internationale, multizentrische, offene Parallelgruppen-

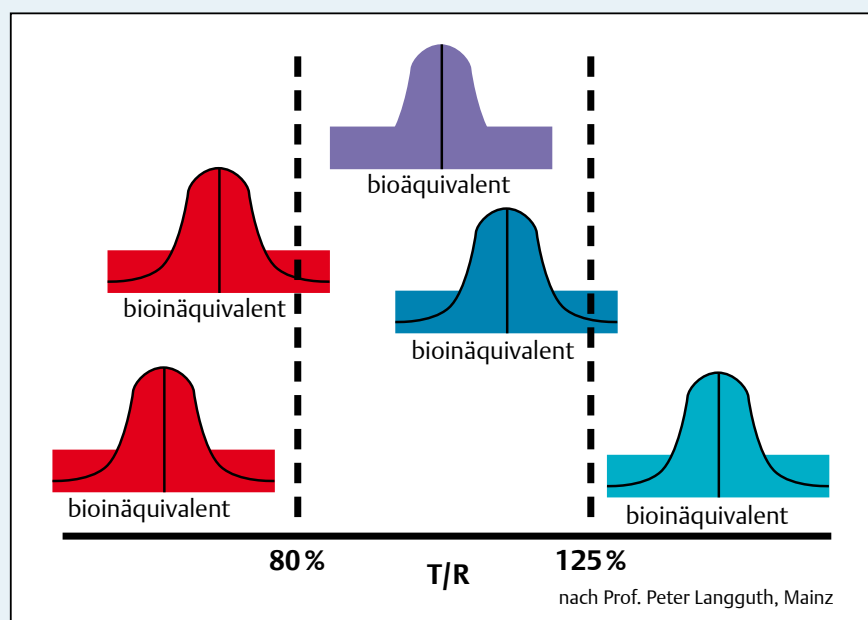


Abb. 2 Bioäquivalenzentscheidung: Vergleich von Generikum und Original. Wenn auch nur ein Ende eines 90%-Konfidenzintervalls über die Akzeptanzgrenze hinaus ragt, wird das Präparat als nicht bioäquivalent eingestuft.

<sup>1</sup> EQUoral and Sandimmun Neoral capsules in stable Adult Renal Transplant recipients



Vergleichsstudie wurden 99 mit dem Ciclosporin-A-Original-Präparat (Sandimmun Neoral®) behandelte stabile Patienten zwischen 18 und 70 Jahren, die randomisiert entweder damit weiterbehandelt oder auf die neue Ciclosporin-A-Gelemulsion eines Generikums (Equoral®) umgestellt wurden. Dieses Generikum ist mit einem in Deutschland zugelassenen Präparat (Ciclosporin Pro) identisch.

Alle für die therapeutische Äquivalenz aussagekräftigen Parameter verliefen in beiden Behandlungsgruppen über die gesamte Studienzeit von 6 Monaten nahezu deckungsgleich ohne signifikante Unterschiede. Die Analyse wichtiger Laborparameter bestätigte, dass das Generikum genauso sicher in der Anwendung war wie das Original; es gab keine Abstoßungsreaktionen. Auch hinsichtlich der Dosierungen, die zur adäquaten Immunsuppression erforderlich waren, gab es keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse, dass eine kontrollierte Umstellung auf das Generikum mit einer 1:1-Dosierung einfach und sicher möglich ist.

Eine andere monozentrische Studie mit dem gleichen Generikum wurde in Wien unter der Leitung von Prof. Gere Sunderplassmann, Wien (Österreich), durchgeführt [5]. In dieser Studie mit 59 stabilen nierentransplantierten Patienten, deren Transplantation im Mittel 10 Jahre zurück lag, wurde das Original (Neoral®) gegen das Generikum (Neoimmun®, entspricht Ciclosporin Pro) ausgetauscht. In der Studie wurden die Ciclosporinspiegel und -dosierungen sowie relevante klinische Parameter 6 Monate vor und nach der Umstellung verglichen.

Die Dosierungen von Ciclosporin A waren vor und nach der Umstellung vergleichbar; es bedurfte – orientiert an den Ciclosporin-A-Serumspiegeln – nach der Umstellung keiner Anpassung. Die kalkulierte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bzw. die Nierenfunktion blieben nach der Umstellung auf das Generikum ebenfalls stabil (Abb. 3). Zusammenfassend lässt sich auch aus dieser Studie schließen, dass die Umstellung vom Original auf das Generikum unproblematisch möglich ist.

Diese Äquivalenznachweise aus klinischen Studien mit Generikum (Ciclosporin Pro von Teva) hält PD Peter Fröhling, Potsdam, für so überzeugend, dass er selbst begann, dieses Generikum zur Immunsuppression einzusetzen und 2008

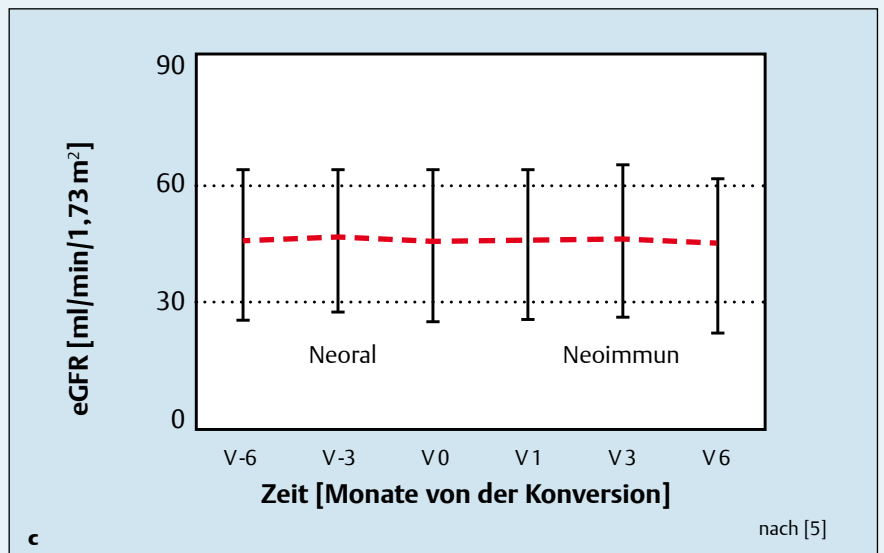
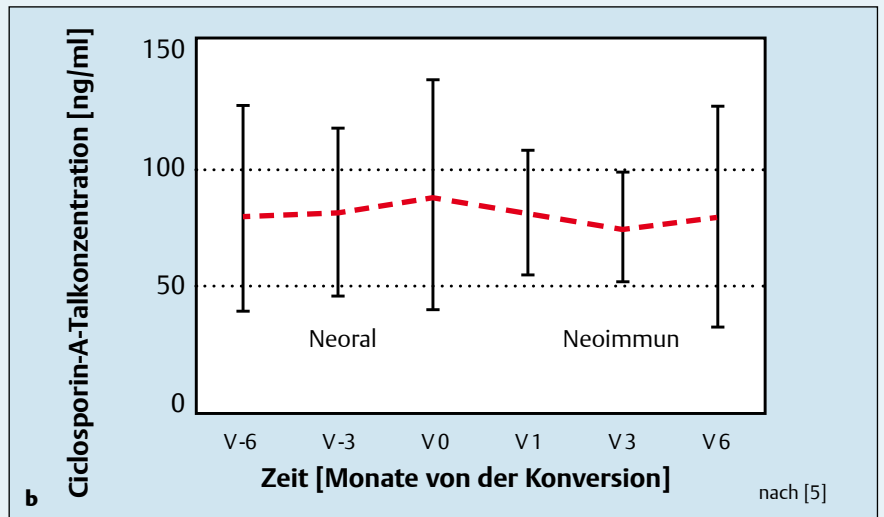
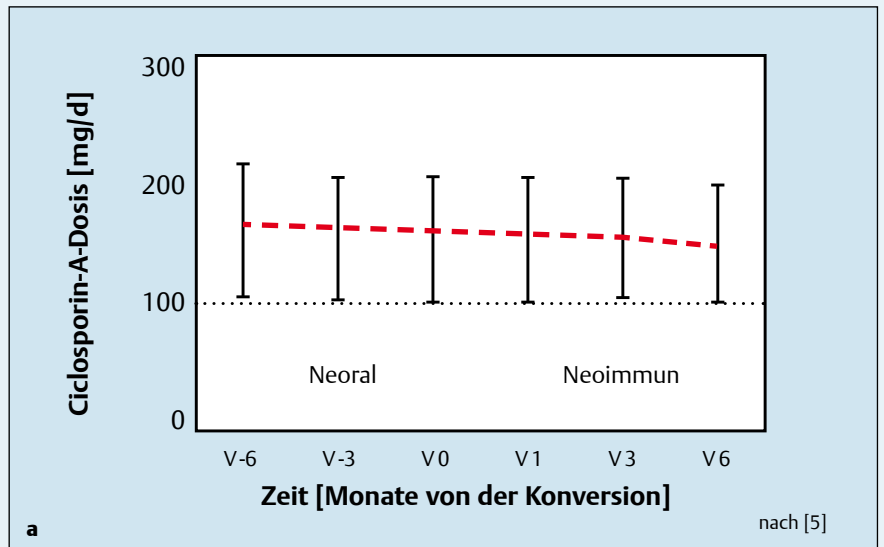


Abb. 3 Umstellung vom Ciclosporin-A-Original-Präparat (Neoral®) auf das Generikum (Neoimmun®, entspricht Ciclosporin Pro) von Teva). a: Die Dosierungen von Ciclosporin A waren vor und nach der Umstellung vergleichbar. b: Es bedurfte – orientiert an den Ciclosporin-A-Serumspiegeln – nach der Umstellung keiner Anpassung. c: Die eGFR bzw. die Nierenfunktion blieben nach der Umstellung auf das Generikum stabil. eGFR = „estimated glomerular filtration rate“

an einer Anwendungsbeobachtung (AWB) teilnahm. Dazu wurden insgesamt 66 Patienten rekrutiert, darunter 60 Patienten mit Nierentransplantat. Die Teilnehmer hatten ihr Transplantat im Mittel 7 Jahre und waren mindestens 12 Monate mit dem Original behandelt, bevor sie auf das Generikum umgestellt wurden.

Nach der Umstellung blieben die Serumspiegel für Ciclosporin und Kreatinin stabil. Die Verträglichkeit beider Medikamente war ebenbürtig, ebenso wie der Blutdruck und die Lipidspiegel – das bestätigten alle 4 Kontrollen, die in den 6 Monaten nach der Umstellung durchgeführt worden waren. Die erforderlichen Tagesdosen konnten nach der Umstellung leicht reduziert werden [6].

Es gab keinerlei Complianceprobleme bei den Patienten. Schwierig bei dieser Studie war nach Aussage Fröhlings allein, die Patienten dazu zu bewegen, 1 Woche nach der Umstellung wieder zu einer Blutspiegelkontrolle zu kommen. Insgesamt waren die Ergebnisse dieser AWB mit denen aus klinisch kontrollierten Studien vergleichbar. Insofern kann man dieses Generikum beruhigt zur Immunsuppression einsetzen, meinte Fröhling. Kostendruck allein sollte jedoch kein Anlass zur Änderung der immunsuppressiven Medikation sein. Vielmehr sollte der Arzt nur dann auf ein Generikum umstel-

len, wenn er von der Qualität des Präparats überzeugt ist, erklärte Fröhling. Er weiß aber auch, so bekundete er, dass man durch den Generikaeinsatz zur Immunsuppression rund 3 Euro pro Patient und Tag einsparen kann. Das Potenzial zur Einsparung ist demnach insgesamt beträchtlich.

#### Klinisch geprüftes MMF-Generikum

Auch für ein Generikum mit dem Wirkstoff Mycophenolatmofetil (MMF; Myfenax® von Teva) wurde eine internationale, multizentrische Cross-over-Studie zum pharmakokinetischen Vergleich mit dem Original (CellCept®) durchgeführt [7]. Geplant war der Einschluss von 100 Patienten. Aufgrund der schleppenden Rekrutierung konnten schlussendlich nur 47 Patienten eingeschlossen werden. Diese wurden randomisiert in 2 Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe wurde zunächst mit dem Original weiterbehandelt, die andere auf das Generikum umgestellt. Nach 2 Wochen wurde die erste Pharmakokinetik durchgeführt und am Tag danach die Medikation auf das jeweils andere Präparat umgestellt. Zwei Wochen später wurde die zweite Pharmakokinetik erhoben. Die Patienten blieben danach für die anschließende 3-monatige Beobachtungsphase auf dem jeweiligen Präparat. Die Plasmakonzentration-Zeit-Profile für

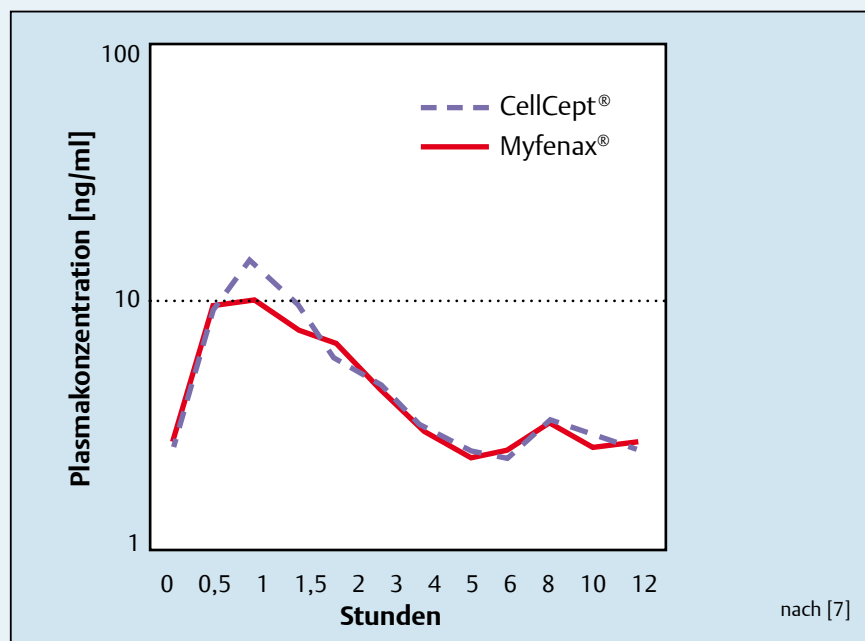
das Original und das Generikum sind hinsichtlich der AUC und ihrer 90%-KI innerhalb eines engen Akzeptanzintervalls annähernd gleich und erfüllen damit die Äquivalenzkriterien. Dabei liegt  $C_{max}$  für das MMF-Generikum jedoch etwas niedriger als für das MMF-Original-Präparat (Abb. 4). Dies beruht auf der hinlänglich bekannten großen Variabilität bei der Resorption von MMF, die wegen der ungeplant verkleinerten Patientenzahl besonders stark auf das Ergebnis durchschlägt, erklärte Barten. Dennoch sind die Pharmakokinetiken für das Original und das Generikum gut vergleichbar.

Hinsichtlich der Verträglichkeit und Sicherheit erwiesen sich beide MMF-Formulierungen als ebenbürtig. Insofern bestehen für den Einsatz des MMF-Generikums zur Immunsuppression nach einer Organtransplantation keine Bedenken.

Eckhard Böttcher-Bühler, Eckental

#### Literatur

- 1 Benet LZ. Impact of intraindividual variability of drugs on therapeutic outcomes: lessons from outside transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 1650–1651
- 2 Bonifacio FN, Giocanti M, Reynier JP et al. Development and validation of HPLC method for the determination of Cyclosporin A and its impurities in Neoral capsules and its generic versions. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 49: 540–546
- 3 Masri MA, Haberal M, Rizvi A et al. Switchability of neoral and equoral according to Food and Drug Administration rules and regulations. *Transplant Proc* 2005; 37: 2988–2993
- 4 Vitko S, Ferkl M. Interchangeability of ciclosporin formulations in stable adult renal transplant recipients: comparison of Equoral and Neoral capsules in an international, multicenter, randomized, open-label trial. *Kidney Int Suppl* 2010; 115: S12–S16
- 5 Diarra DA, Riegersperger M, Säemann MD, Sunder-Plassmann G. Maintenance immunosuppressive therapy and generic cyclosporine A use in adult renal transplantation: a single center analysis. *Kidney Int Suppl* 2010; 115: S8–S11
- 6 TEVA GmbH, Ciclosporin-Pro-Anwendungsbeobachtung nach Organtransplantation, 01.02.2011, Data on file
- 7 Sunder-Plassmann G et al. Poster, Abstract no. 1095, American Transplant Congress (ATC) 2011



**Abb. 4** Die Plasmakonzentration-Zeit-Profile für das MMF-Original-Präparat (CellCept®) und das MMF-Generikum (Myfenax®) sind äquivalent hinsichtlich der AUC, die für beide Präparate innerhalb enger Konfidenzintervalle annähernd gleich ist. Dabei liegt  $C_{max}$  für das MMF-Generikum jedoch etwas niedriger als für das MMF-Original-Präparat.

AUC = „area under the curve“,  $C_{max}$  = Maximalkonzentration eines Wirkstoffs im Plasma, MMF = Mycophenolatmofetil

Dieser Beitrag entstand mit freundlicher Unterstützung der Teva GmbH, Ulm.

Die Beitragsinhalte stammen vom Symposium „Generische Immunsuppression – was dürfen wir erwarten?“, veranstaltet von der Teva GmbH, Ulm, auf dem DTG-Kongress, Regensburg.

Der Autor ist freier Journalist.